

Disbui. Düsseldorf

1982

Pritzel, M.

Unilaterale Gehirnläsionen im Tierexperiment:
Ein mögliches Modell zur Untersuchung neuronaler
Korrelate des Lernens

Monika Pritzel

Habilitationsschrift

Angenommen von der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität
Düsseldorf im Jahre 1982

Psychologisches Institut III, Universität Düsseldorf
Universitätsstrasse 1, D-4000 Düsseldorf



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0010

Unilaterale Gehirnläsionen im Tierexperiment: Ein mögliches Modell zur Untersuchung neuronaler Korrelate des Lernens.

- O Einleitung
- I Plastizität neuronaler Faserverbindungen
 - 1. Plastizität neuronaler Faserverbindungen: Gehirnläsionen als auslösendes Moment morphologischer Änderungen
 - 2. Plastizität neuronaler Faserverbindungen: Unterschiedliche Erfahrungen aus der Umwelt als auslösendes Moment morphologischer Änderungen im Gehirn.
- II Unilaterale Gehirnläsionen: Markierung von Faserverbindungen und postoperative Kompensation der läSIONSinduzierten Asymmetrie
 - 1. Unilaterale Entfernung des Telencephalons: Markierung thalamischer Afferenzen und funktionale Kompensation der läSIONSinduzierten Asymmetrie
 - 2. Unilaterale Läsionen in der Substantia Nigra : Markierung thalamischer und striataler Afferenzen und Kompensation der Verhaltensasymmetrie
 - 3. Plastizität interhemisphärischer Faserverbindungen
- III Zusammenfassung und Schlussfolgerungen
- IV Literaturverzeichnis

Zusammenfassung

Im ersten Teil dieser Arbeit wird aufgezeigt, daß plastische, morphologische Änderungen im Gehirn durch Gehirnläsionen ebenso ausgelöst werden können wie durch Verhaltensänderungen, die Lernen implizieren.

Im zweiten Teil wird am Beispiel von unilateraler Detelencephalisierung bei jungen und bei adulten Ratten und am Beispiel von unilateralen, chemischen Läsionen in der Substantia nigra dargestellt, daß Änderungen im Projektionssystem der Substantia nigra der intakt gebliebenen Hemisphäre nachweisbar sind: Interhemisphärisch verlaufende nigro-thalamische und nigro-caudate Projektionen werden identifiziert. Dies geschieht eine Woche nach der Läsion und fällt zeitlich mit der funktionalen Kompensation des läsions-induzierten Drehverhaltens zusammen. Die vermehrt identifizierten kontralateral projizierenden Neurone werden auf reaktive Synaptogenese von gering ausgeprägten interhemisphärischen Faserverbindungen zurückgeführt. Der Nachweis geschieht durch die Injektion von Meerrettichperoxidase in den Thalamus der läsionsgeschädigten Gehirnseite bei unilateral detelencephalisierten jungen und adulten Tieren und Tieren mit einer unilateralen Läsion in der Substantia nigra. Der Nachweis geschieht auch durch die Injektion von Meerrettichperoxidase in den Nucleus caudatus ipsilateral zu einer unilateralen Zerstörung der Substantia nigra und durch Verwendung der Markierungssubstanzen Fast Blue und Nuclear Yellow und ihre unilaterale Injektion in den Nucleus caudatus.

Die Plastizität interhemisphärischer Projektionen, die von der Substantia nigra der intakten Gehirnhälfte ausgehen, ist nicht primär vom Ausmaß der Denervierung, und auch nicht von einer Änderung der Sensitivität der Markierungssubstanz Meerrettichperoxidase nach der Läsion bestimmt.

Plastische Änderungen werden vielmehr dann beobachtet, wenn die Tiere die läsionsinduzierte Asymmetrie im Verhalten ausgeglichen haben. Dieser vermehrte interhemispherische Transport von Meerrettichperoxidase wird auf eine verstärkte Verzweigung der axonalen Endigung zurückgeführt, die ein Korrelat der Kompensationsleistung des Tieres sein könnte .

0 Einleitung

Die vorliegende Arbeit behandelt einen Teilaspekt der Frage, inwieweit Änderungen im Verhalten zu morphologischen Änderungen im Gehirn führen können.

Durch eine Beschreibung von vorliegenden Untersuchungsergebnissen aus der Literatur und an Hand von eigenen experimentellen Resultaten soll dargestellt werden, daß unilaterale Gehirnläsionen im Tiërexperiment ein Modell zur Feststellung morphologischer Korrelate des Lernverhaltens sein könnten, das notwendig wird, um die läsionsbedingte Verhaltensasymmetrie zu kompensieren.

Für die Erwägung eines solchen Modells gibt es folgende Ansatzpunkte: (1) Einseitige Gehirnläsionen verursachen eine Asymmetrie in der Innervation bilateral angelegter Gehirnstrukturen. Sie bedingen dadurch auch eine Asymmetrie in der bilateralen neuronalen Kontrolle von Verhaltensweisen. (2) Experimentelle Ergebnisse in der Läsionsforschung zeigen sehr häufig, daß unilaterale Gehirnläsionen meist nur zu vorübergehenden halbseitigen Verhaltensstörungen führen. (3) Auch wird eine läsionsinduzierte Asymmetrie in der Innervation von Gehirnstrukturen durch plastische Änderungen im zentralen Nervensystem zum Teil wieder ausgeglichen, indem neue Kontakte zwischen Nervenzellen entstehen.

Es könnte möglich sein, daß eine Reinnervation von halbseitig denervierten Strukturen ein morphologisches Korrelat des Lernprozesses darstellt, der eine Kompensation der läsionsinduzierten Asymmetrie erlaubt.

Im folgenden wird zunächst an einigen Beispielen aufgezeigt, unter welchen internen (Gehirnläsionen) und externen (Lernsituationen) Bedingungen plastische Änderungen neuronaler Faserverbindungen gefunden wurden

und welcher Art diese Änderungen sein können. Dadurch werden die Erklärungsmöglichkeiten für die im Anschluß daran beschriebenen eigenen Befunde eingegrenzt und erläutert.

Die zusammenfassende Darstellung der eigenen experimentellen Befunde soll die Beziehung zwischen unilateralen Gehirnläsionen einerseits und der Reinnervation von denervierten Gehirnstrukturen andererseits unter dem Aspekt eines Verhaltensausgleiches des entstandenen Defizites herstellen.



1. Plastizität neuronaler Faserverbindungen

1. Plastizität neuronaler Faserverbindungen:

Gehirnläsionen als auslösendes Moment morphologischer Änderungen.

Zu den vielfältigen Folgen einer Zerstörung von Gehirnsubstanz gehören, neben anderen, die Unterbrechung neuronaler Aktivität durch metabolische Reaktionsprodukte absterbender Zellen, die Proliferation von Glia und von Blutgefäßen. Ebenso zählen hierzu mögliche Ödem- und Hämatombildungen. Die Läsion kann irritative elektrophysiologische Signale verursachen, sowie anterograde und retrograde Degeneration von Neuronen. Nicht zuletzt gehören dazu auch sich neu bildende synaptische Kontakte.

Allgemein wird die Beobachtung, daß Neurone nach Ende der Wachstumsperiode, (die bei Säugern meist pränatal (Schneider, 1974) liegt) neue Kontakte bilden, oder alte Kontakte wieder aufnehmen können, durch den Begriff der neuronalen Plastizität charakterisiert. Solche plastischen Eigenschaften sind nach Gehirnläsionen besonders deutlich erkennbar (Übersichten z.B. in Kerr, 1975; Jacobsen, 1974). Dazu zählen regenerative Phänomene an axotomierten - das heißt, durch eine Läsion durchtrennten - Faserverbindungen (siehe 1.1.) und die Reorganisation afferenter Faserverbindungen an denervierten Neuronen (siehe 1.2.).

1.1. Regenerative Phänomene an axotomierten Faserverbindungen

Eine Gehirnläsion - unabhängig davon, wie umfassend sie ist - kann für die außerhalb der Läsion liegenden Neuronen, bzw. Zellkörper, einen Verlust von Afferenzen, bzw. eine Zerstörung des Neuriten (Axotomie) verursachen. Eine Axotomie führt zu einer anterograden Degeneration, d.h. zum Absterben des distal zur Schnittstelle gelegenen Teil des Axons (vgl. Cowan, 1970) (sog. Waller'sche Degeneration).

Dadurchgeht demjenigen Neuron, auf das die axotomierte Nervenzelle aufschalten sollte, diese Faserverbindung verloren.

Proximal der Schnittstelle, also zum Zellkörper hin, setzt ebenfalls ein Abbauprozess ein, die retrograde Degeneration. Dieser Abbauvorgang kann, muß aber keinesfalls, zum Tod der Zelle führen (Übersichten in Nauta & Ebbeson, 1970; Santini, 1975; Singer & Schädé, 196

Die weitreichendste plastische Fähigkeit des Nervensystems bestünde wohl in einem läsionsinduzierten axonalen Neuwachstum. Im zentralen Nervensystem von Säugern spielt axonales Neuwachstum jedoch eine vernachlässigbar geringe Rolle. Es ist- im Gegensatz zu den regenerativen Eigenschaften des zentralen Nervensystems von Amphibien oder Fischen beispielsweise- auf einige wenige Ausnahmen beschränkt (Übersichten in Clemente, 1964; Guth, 1974).

Seit Cajal (1909) kennzeichnet axonales Neuwachstum im Gehirn hauptsächlich einen, auf den jungen Organismus beschränkten, abortiven und nur wenige Mikra betragenden Wachstumsprozess (Bernstein & Bernstein, 1973; Eccles, 1976, Prendergast & Stelzner, 1976). Diejenigen Resultate, die nahelegen, daß ein solches Neuwachstum durchtrennter Axone morphologisch und funktionell sinnvolle Kontakte bilden (z.B. Kalil & Reh, 1979) kann, bleiben seltene Ausnahme.

Ein regenerativer Wachstumsprozess, der als bedeutender betrachtet wird, ist das sogenannte 'regenerative sprouting'. ('Sprouting' bedeutet Aussprossung axonaler Kollateraler). Damit bezeichnet man die - vorherrschend bei neugeborenen Tieren - gemachte Beobachtung, daß nach einer Transsektion (Durchtrennung) eines Neuriten am proximalen Ende des durchtrennten Axons eine Arborisierung (Verzweigung) einsetzt. Diese Verzweigung kann durch die Bildung von axonalen Kollateralen und/oder eine vermehrte Verzweigung im Bereich der axonalen Endigung gekennzeichnet sein.

1.2. Reorganisation unzerstörter Neurone.

Die Plastizität des Nervensystems kommt nicht nur dadurch zum Ausdruck, daß axotomierte Neurone regeneratives 'sprouting' aufweisen, sondern auch dadurch, daß die nach einer Läsion unverseht gebliebenen Neurone vermehrt Kollaterale ausbilden. Dies ist ein Phänomen, das als kollaterales 'sprouting' seit den wegweisenden Experimenten von Murray und Thompson (1957) und Liu und Chambers (1958) bekannt ist (Übersicht in Chambers et al., 1973).

Nicht immer jedoch ist kollaterales 'sprouting' von regenerativem 'sprouting' eindeutig trennbar. Dies wird bei Neuronen deutlich, von denen bekannt ist, daß sie über axonale Kollaterale zu zwei Gehirnstrukturen projizieren. Zum Beispiel führen verzweigende noradrenerge Axone, von Neuronen des lateralen Tegmentums ausgehend, sowohl zum Hypothalamus als auch zur Retikulärformation. Eine Zerstörung der zum Hypothalamus führenden Projektionen durch das Neurotoxin 6-OH-Dopamin (6-OHDA) verursacht bei neugeborenen Ratten eine verstärkte terminale Arborisierung der Projektionen, die in der Retikulärformation enden (Levitt & Moore, 1980). Hierbei ist nicht eindeutig, ob das 'sprouting'-Phänomen als regenerativ zu bezeichnen ist, oder aber, ob es sich um kollaterales 'sprouting' handelt: Das Neuron ist zwar in seiner tegmento-hypothalamischen axonalen Kollateralen axotomiert, aber die abzweigende tegmento-retikuläre Projektion wurde von dieser Läsion nicht betroffen.

Im folgenden wird dann von kollateralem 'sprouting' die Rede sein, wenn es sich um Plastizität axonaler Verzweigungen intakter Neurone handelt. Dies entspricht auch einer häufigen Verwendung des Begriffes in der Literatur (vgl. Laurence & Stein, 1978; Stenevi et al., 1973).

13

Das Phänomen kollateralen 'sproutings' nach Gehirnläsionen zählt zu den am häufigsten genannten und bestuntersuchten plastischen Änderungen im zentralen Nervensystem. Als eine wesentliche Determinante für die Ausbildung kollateralen 'sproutings' wird die Denervierung des nachgeschalteten Neurons angesehen, d.h. in denervierten Gehirnstrukturen scheint es zu einer bevorzugten Reinnervierung durch kollaterales 'sprouting' intaktgebliebener Faserverbindungen zu kommen.

Vermutlich spielt dabei eine Rolle, daß denervierte Neurone durch die Degeneration axotomierter afferenter Faserverbindungen "freie synaptische Kontaktstellen" haben. Auch entwickeln denervierte Neurone möglicherweise besonders sensitive Rezeptoren an Soma und Dendritenbaum, die die Wahrscheinlichkeit einer Aufschaltung erhöhen. Diese sogenannte Denervierungssupersensitivität (vgl. Sharpless, 1970) ist seit längerem für das periphere Nervensystem beschrieben (Cannon & Rosenblueth, 1949) und wird auch als Erklärungsmodell für Reorganisation in denervierten Strukturen des Zentralnervensystems von Säugern in Betracht gezogen (Übersicht in Sharpless, 1975).

Ein häufig zitiertes Beispiel für eine Interpretation einer Verhaltensstörung durch das Phänomen der Denervierungssupersensitivität ist das Drehverhalten von Ratten nach unilateraler Läsion der nigro-striatalen Projektionen. Diese Faserverbindungen innerhalb der Basalganglien haben zu einem hohen Prozentsatz Dopamin als Überträgersubstanz und sind deshalb durch das katecholaminspezifisch wirksame Neurotoxin 6-OHDA selektiv zerstörbar (vgl. Ungerstedt, 1971a; Schwarcz et al., 1979). Nach einer 6-OHDA-Läsion, z.b. in der Substantia nigra (SN), pars compacta, drehen sich die Tiere häufig ipsiversiv zur zerstörten

Seite des aufsteigenden nigro-striatalen Systems. Daraus wird geschlossen, daß das intakte nigro-striatale System der anderen Gehirnhälfte die Motorik dominant beeinflusst. Nach einer Injektion eines Dopamin-Agonisten, von dem man annimmt, daß er im Neostriatum postsynaptisch wirksam wird (z.B. Apomorphin, i.p.), kehrt sich die motorische Asymmetrie um; die Tiere drehen sich nun bevorzugt kontralateral zur Seite des denervierten Neostriatums. Diese Umkehr im Drehverhalten führt man auf eine 'Überreaktion' striataler Neurone zurück. Als Grund wird eine erhöhte Sensitivität der denervierten Neurone im Striatum auf den Dopamin-Agonisten angenommen (Denervierungssupersensitivität).

Nicht nur postsynaptische Faktoren, wie etwa eine mögliche Erhöhung der Sensitivität am Rezeptor der denervierten Neurone, spielen bei dieser Form der Reorganisation eine Rolle. Zielstrukturen werden oft im Wettstreit mehrerer Afferenzen miteinander besetzt. Das gilt z.B. für die Innervation des hippocampalen Gyrus (der Kürze wegen als Hippocampus bezeichnet) der neugeborenen Ratte durch (1) kommissurale Fasern des Hippocampus der gegenüberliegenden Hemisphäre und durch die (2) Faserverbindungen aus dem homolateralen entorhinalen Cortex (zur Übersicht siehe Laurberg, 1979, Isaacson & Pribram, 1975). Die mögliche Ausbreitung der terminalen Arborisierung jeder der beiden Faserverbindungen zum hippocampalen Gyrus wird auf Grund ihrer kompetitiven Besetzung der synaptischen Kontaktstellen nicht voll ausgeschöpft (Übersicht in Lynch, 1979).

Eine unilaterale Läsion im entorhinalen Cortex der neugeborenen Ratte führt zu einer verstärkten Innervation des Hippocampus durch kommissurale Fasern (vgl. Lynch, 1979; Steward & Vinsant, 1978, Steward, 1980). Umgekehrt führt eine Durchtrennung von kommissuralen Fasern zu einer vermehrten Synapsenbildung von entorhinalen Faserverbindungen (O'Leary et al., 1979) im denervierten hippocampalen Gyrus.

Eine unterschiedliche Ausprägung plastischer Änderungen beim neugeborenen im Vergleich mit dem adulten Tier wird dadurch deutlich, daß beim neugeborenen eine rasche Entwicklung axonaler kollateraler feststellbar ist, bei erwachsenen Tier hingegen nur eine verstärkte Arborisierung der jeweils nicht axotomierten Projektion nachweisbar wird (Gall et al., 1980; Gall & Lynch, 1981; Scheff et al., 1980). Diese spezielle Form des kollateralen 'sproutings' im Bereich des synaptischen Endknopfes bezeichnet man als reaktive Synaptogenese (Cotman & Lynch, 1977) oder als 'synaptic remodeling' (Raisman, 1969a, 1969b). Figur 2 veranschaulicht im Schema reaktive Synaptogenese von kommissuralen (K) oder entorhinalen (E) Projektionen, die gemeinsam an einer granulären Zelle im Gyrus dentatus des Hippocampus enden. Jeweils eine der beiden Faserverbindungen ((E) bzw (K)) wurde durchtrennt.

Kollaterales 'sprouting' kann, besonders in der Form als reaktive Synaptogenese, in allen Phasen der Ontogenese eine Ausdrucksform neuronaler Plastizität sein.

Von den Regeln, denen kollaterales 'sprouting' in der Ausprägung folgt, sind nur wenige bekannt, bzw. untersucht. Diejenigen, die herausgefunden wurden, beziehen sich auf definierte neuronale Systeme in bestimmten Spezies. Am Beispiel von

(a) Änderungen in der Innervation des Septums nach Durchtrennung afferenter Faserverbindungen bei erwachsenen Ratten (Raisman, 1969a, 1969 b; Raisman & Field, 1973) und

(b) in Erweiterung des bereits angesprochenen Beispiels der retino-tectalen Projektionen beim

Die aberrante Innervation im retino-tectalen System führt - wie beschrieben - dazu, daß die gekreuzten Projektionen des visuellen Systems (die beim gesunden Tier 90% ausmachen) auf nur eine Hemisphäre konvergieren. Ein Tier, dessen rechter Cs entfernt wurde, erhält folglich vom rechten Auge eine 'normale' und vom linken Auge eine 'rudimentäre' Information in den Cs der linken Gehirnhälfte projiziert. Diese offenkundige Fehlschaltung in der visuellen Informationsübertragung könnte beim beobachteten Fehlverhalten des Tieres bei der Verarbeitung visueller belohnender Reize (Futter) eine Rolle spielen. Hält man nämlich einem sechs Wochen alten Hamster, dessen Cs einer Gehirnhälfte nach der Geburt entfernt wurde, eine Futterbelohnung vor, so dreht sich das Tier so weit vom Futter weg, bis dieses aus dem 'überinnervierten' Gesichtsfeld verschwunden ist. Nach einem Training jedoch (12 Tage mit je 20 Versuchen pro Tag) lernt das Tier, auf die Futterbelohnung zuzusteuern, statt sich von ihr wegzudrehen (Übersicht in Schneider, 1979).

Ob in diesem Falle dem Phänomen des 'sproutings' (regeneratives und kollaterales 'sprouting' sind hier nicht zu trennen) eine funktionale Rolle - es handelt sich vermutlich eher um eine 'störende' - zugesprochen werden kann, hängt im wesentlichen davon ab, ob man zum einen annehmen kann, daß neugebildete synaptische Kontakte elektrophysiologische Signale weiterleiten und zum anderen davon, ob die postoperative Überlebenszeit (die hier sechs Wochen betrug) für eine Ausbildung axonaler Kollateraler ausreicht.

Eine elektrophysiologische Funktionsfähigkeit neugebildeter synaptischer Kontakte scheint durchaus möglich. Sie wurde für neu entstandene synaptische Kontakte im Hippocampus nachgewiesen (Steward et al., 1973; West et al., 1975) und wurde auch für andere neuronale Strukturen durch Implantationsversuche embryonaler neuronaler Strukturen in das Gehirn von

erwachsenen Tieren bestätigt (Übersicht in Björklund & Stenevi, 1979). Es erscheint also durchaus möglich, daß synaptische Kontakte, die durch 'sprouting' entstanden sind, der Potentialübermittlung dienen können.

Von der Zeitspanne her gesehen, gelten die im oben beschriebenen Beispiel angegebenen sechs Wochen zwischen Läsionszeitpunkt und Verhaltenstest als ein ideales Intervall, innerhalb dessen man eine elektronenmikroskopisch sichtbare Entwicklung von axonalem und terminalem 'sprouting' erwarten kann. Für den Hippocampus, sind z.B. schon zwischen der dritten und sechsten Woche nach einer unilateralen Läsion im entorhinalen Gebiet neu gebildete synaptische Kontakte als erkennbar beschrieben (Cotman & Lynch, 1977). Eine allgemein gültige Geschwindigkeit in der Ausbildung von 'sprouting'-Phänomenen kann man jedoch nicht angeben. Phylogenetische und ontogenetische Variable (vgl. Gall & Lynch, 1980), der anatomische Ort der Läsion und die Feinstruktur der Faserverbindungen bedingen unterschiedliche Zeitspannen (Übersicht in Chambers et al., 1973).

Was schließlich die Wachstumslänge angeht, die man während dieser Zeit erwarten kann, so findet beim erwachsenen Tier eine terminale Arborisierung innerhalb von etwa 60 Mikra statt (Eccles, 1976). Beim jungen Tier kann diese Distanz - wie das Beispiel der aberrant kreuzenden retino-tectalen Projektionen zeigt - um ein Vielfaches übertroffen werden.

2. Plastizität neuronaler Faserverbindungen: Unterschiedliche Erfahrungen aus der Umwelt als auslösendes Moment morphologischer Änderungen im Gehirn.

Plastizität neuronaler Faserverbindungen umfaßt als Begriff beim intakten Tier sowohl die Bildung als auch die Rückbildung synaptischer Kontakte im Gehirn. Für beide Phänomene gibt es - neben morphologischen - (Sotelo & Palay, 1971; Chan-Palay, 1973) auch neurochemische Hinweise (Droz, 1973; Fando et al., 1980). Soweit es sichtbare strukturelle Änderungen angeht, wurde sowohl die Degeneration von synaptischen Kontakten (vgl. Buell & Coleman, 1979; Ivy et al., 1979; Cupp & Uemura, 1980; Mufson & Stein, 1980; Geinisman, 1981; Innocenti, 1981; Chow et al., 1981) als auch eine vermehrte neuronale Interaktion - etwa durch größer werdende Dendritenbäume - beschrieben (vgl. Greenough et al., 1979; Greenough & Volkmar, 1973; Juraska et al., 1980; Uylings et al., 1978). Dies sind Formen morphologischer Plastizität bei jungen und adulten Tieren, denen kein Eingriff in das Gehirn vorauszugehen braucht.

Seit langem versucht man durch einen Vergleich von Tieren, die in einer besonders reizarmen oder aber in einer sehr abwechslungsreichen Umgebung aufgezogen wurden, den Einfluß äußerer Bedingungen auf neuronale Verknüpfungen zu ermitteln. Vergleicht man z.B. telencephale Strukturen von Tieren, die unter Isolation aufgezogen wurden, mit denen von Tieren, die in einer 'abwechslungsreichen Umwelt' aufwuchsen, so findet man bei ersteren in verschiedenen Strukturen, z.B. in einzelnen Schichten der Gehirnrinde, die Größe der Neuronen, die Komplexität dendritischer Verzweigungen oder die Zahl der Dornen an den Dendriten im Vergleich zu letzteren merklich reduziert. Umgekehrt ist bei Tieren, die in 'abwechslungsreicher Umgebung' aufwuchsen, die Komplexität dendritischer Verzweigung

und die Zahl der Dornen an den Dendriten signifikant höher als bei Tieren, die in einer standardisierten Laborumgebung aufwuchsen (vgl. Globus et al., 1973; Uylings et al., 1978; Rosenzweig, 1966).

Morphologische Änderungen im Gehirn, die man mit Wirkung von Umgebungseinflüssen auf das Verhalten der Versuchstiere im Zusammenhang sieht, können auch in mehr speziellen Situationen festgestellt werden. Zu solchen zählen Verhaltensänderungen, wie sie z.B. innerhalb von bestimmten Lernparadigmen Versuchstieren antrainiert werden. Erkennbare morphologische Änderungen im Gehirn der Versuchstiere werden hier als Korrelate des Lernverhaltens betrachtet (z.B. Greenough et al., 1979; Spinelli et al., 1980).

Bislang konnten plastische Veränderung im Gehirn, die im Zusammenhang mit spezifischen Änderungen im Verhalten (zum Erlernen einer Aufgabe) ermittelt wurden, zum einen (a) durch eine lichtmikroskopische Auszählung von Verästelungen an Dendritenbäumen festgestellt werden. Zum anderen wurde durch (b) elektronenmikroskopische Untersuchungen eine Änderungen an der subsynaptischen Membran von Neuronen in der Gehirnrinde entdeckt. Die folgenden zwei Beispiele veranschaulichen dieses Phänomen von 'erfahrungsbedingten' plastischen Änderungen im Gehirn.

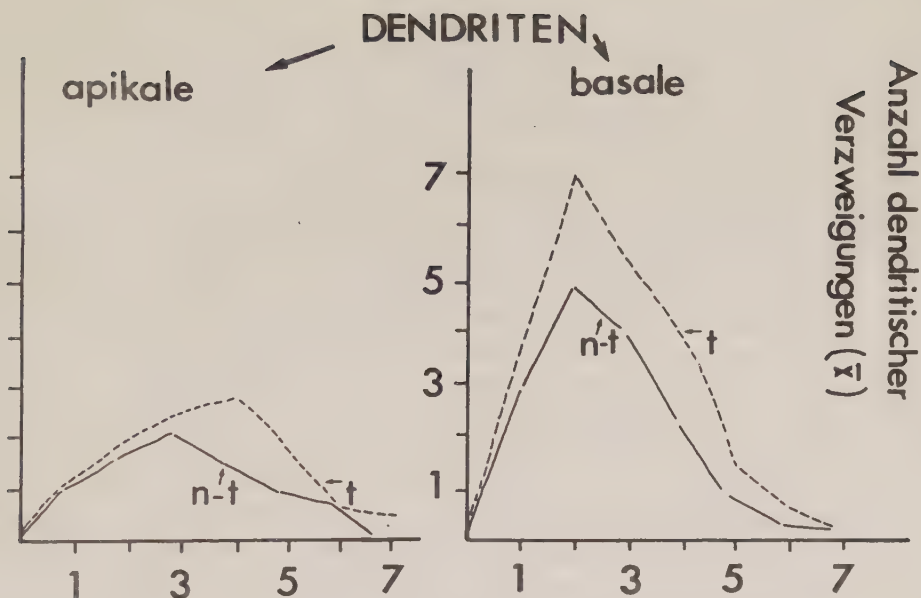
(a) Komplexität von Dendritenbäumen und Training einer Lernaufgabe.

Bei vier Wochen alten Kätzchen, mit denen man jeden Tag acht Minuten lang und über einen Zeitraum von 14 Tagen eine aktive Vermeidungsaufgabe trainiert, findet man morphologische Änderungen in der Dendritenbildung im Neocortex (Spinelli et al., 1980). Hat ein Tier gelernt durch eine Flexionsbewegung der linken Vorderpfote einen leichten Elektroschock zu vermeiden, dann sind im primären somatosensorischen Cortex der rechten Hemisphäre die Verzweigung der apikalen Dendriten und

der Basaldendriten in Schicht IV signifikant höher als in der linken Hemisphäre (vgl. Fig. 4). Durch apikale Dendriten und ihre Verästelungen nehmen die Neurone in der IV. Schicht Kontakte mit Nervenzellen in den darüberliegenden Schichten des Cortex auf. Auf die Basaldendriten schalten vor allem afferente Kontakte vom Thalamus auf. Eine erhöhte Komplexität in der Verzweigung des apikalen und basalen Dendritenbaumes könnte halb bedeuten, daß sowohl für intracorticale als auch für thalamo-corticale Informationsübermittlung in Schicht IV der rechten Hemisphäre mehr Kontaktstellen zur Verfügung stehen als in der entsprechenden Schicht des somatosensorischen Cortex der linken Hemisphäre.

Elektrophysiologische Befunde weisen in eine ähnliche Richtung. Leitet man von einzelnen Zellen vom somatosensorischen Cortex der rechten Hemisphäre ab, so ist die elektrophysiologische Repräsentation der linken Vorderpfote auf der Cortexoberfläche auf einem insgesamt größeren Areal vertreten als die rechte Vorderpfote auf der linken Hemisphäre. Die jeweiligen rezeptiven Felder einzelner Zellen des rechten somatosensorischen Cortex sind kleiner im Vergleich zu Zellen im linken. - Die Empfindung ist rechts vermutlich differenzierter. Plastische Änderungen in der Komplexität von Dendritenbäumen könnten möglicherweise strukturelles Korrelat dieser elektrophysiologischen Befunde darstellen.

Insgesamt zeigt diese Untersuchung von Spinelli und Mitarbeitern (1980), daß eine kurzzeitige (acht Minuten täglich) und nur wenige Tage dauernde (14 Tage Training) Verhaltensänderung spezifische morphologische und elektrophysiologische Änderungen mit sich führt. Die Autoren sehen dabei das Lernverhalten der Tiere als wesentlich für die beobachteten plastischen Änderungen im Gehirn an.



Ordnungszahl der Dendriten in Schicht IV des somatosensorischen Cortex

Fig. 4 Vergleich der Ausbildung dendritischer Verzweigungen im somatosensorischen Cortex der "trainierten" (t) und der "untrainierten" (n-t) Hemisphäre eines jungen Kätzchens. Unter "trainierter" Hemisphäre wird diejenige verstanden, die kontralateral zu dem Bein liegt, daß die konditionierte Beugebewegung ausführt (vgl. Text). Das Zustandekommen der Ordnungszahl der Dendriten ist aus Figur 5 ersichtlich. (nach Spinelli et al., 1980).

Nicht so ausgeprägt, aber ebenfalls nachweisbar, sind plastische Änderungen im Gehirn von adulten Säugern nach Verhaltensänderungen durch Training in einem Lernexperiment.

So wurde in einer Studie (Greenough et al., 1979) die räumliche Orientierungsfähigkeit von jungen adulten Ratten (90 Tage alt) in 24 verschiedenen Lernaufgaben des "Hebb-Williams-Labyrinths" untersucht. (Dieses Labyrinth kann man sich als eine Testbox mit schachbrettartigem Grundmuster vorstellen. Die Felder können durch senkrechte Absperrungen zu Irrgärten beliebiger Kombination verbunden werden; vgl. Rabinovich & Rosvold, 1951). Kontrolltiere desselben Wurfes wurden vom Versuchsleiter in ähnlicher Weise wie die Experimentaltiere behandelt, jedoch nicht der Testsituation, d.h. dem Training von Lernaufgaben unterworfen. Nach insgesamt 26 aufeinanderfolgenden Trainingstagen mit täglich einem Versuchsdurchgang in allen 24 Aufgaben wurden die Tiere beider Gruppen getötet und die Anzahl der dendritischen Verzweigungen von Neuronen der IV. und V. Schicht der dorsalen und occipitalen Cortexregion zwischen den Gruppen verglichen.

Experimental- und Kontrolltiere unterschieden sich hinsichtlich der dendritischen Verzweigungen von Pyramidenzellen beider untersuchten Schichten. Bei den Experimentaltieren wiesen die Neurone der Schicht IV und V in den distalen Teilen der apikalen Dendriten, die über 250 Mikra vom Zellkörper entfernt lagen, signifikant mehr dendritische Verzweigungen auf als entsprechende Neurone bei Tieren der Kontrollgruppe. Die basalen Dendriten der Pyramidenzellen und auch die dendritischen Verzweigungen der Sternzellen in den Schichten IV und V zeigten keine vermehrte Verzästelungen im Vergleich zwischen den Gruppen.

Was die gefundenen unterschiedlichen Verzweigungen in den apikalen Dendriten der Pyramidenzellen betrifft, so wird in Figur 5 im Schema dargestellt, daß eine

Pyramidenzelle mit dendritischen Verzweigungen

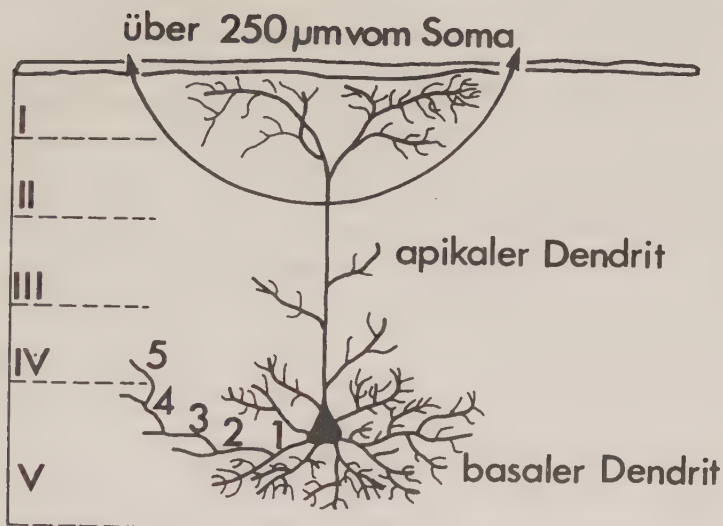


Fig. 5. Plastische Änderung in der Verzweigung des apikalen Dendriten einer Pyramidenzelle nach Training einer Labyrinth-Lernaufgabe. Dargestellt ist eine Pyramidenzelle mit apikalem und basalem Dendriten aus dem occipitalen Cortex der erwachsenen Ratte. Am Beispiel der Verzweigung der basalen Dendriten wird das Zustandekommen der Ordnungszahl (1-5) verdeutlicht: Aufeinanderfolgende Abzweigstellen des Dendriten werden, vom Zellkörper aus gerechnet, fortlaufend nummeriert. Die Schichten des Cortex (I bis V) sind angegeben.

vermehrte Verästelung in den äußeren Verzweigungen des apikalen Dendriten einen größeren Radius der horizontalen corticalen Kontakte der Pyramidenzellen ermöglichen könnte .

Insgesamt gesehen erlauben lichtmikroskopische Ergebnisse, so wie sie hier beispielhaft beschrieben wurden, keine direkte Aussage über eine mögliche Erhöhung der Synapsenzahl und damit einer vermehrten Informationsübertragung. Man kann nur indirekt auf Grund der beobachtbaren Zunahme dendritischer Verzweigung auf eine erhöhte Kontaktnahme mit anderen Neuronen schließen. Was an der Synapse geschehen kann, darüber geben elektronenmikroskopische Befunde Auskunft.

(b) Plastische Änderungen im Bereich der Synapse.

In einem vergleichbaren Zeitraum, in dem nach dem Training von Lernaufgaben eine erhöhte dendritische Verzweigung von Pyramidenzellen im Cortex lichtmikroskopisch nachweisbar ist, sind auch plastische Änderungen in der Feinstruktur der Synapse feststellbar. In einer der jüngsten Untersuchungen, die dazu vorliegen (Vrensen & Cardozo, 1981) wurden Kaninchen (fünf Monate alt) im täglichen Training bei jeweils 100 Durchgängen trainiert. Streifenmuster verschiedener Orientierung zu unterscheiden. Dies ist eine Aufgabe, die bis zum Kriterium von 90% richtigen Reaktion zwischen 100 und 400 Versuchsdurchgänge (also zwischen einem Tag und vier Tagen) in Anspruch nimmt . Nachdem die Tiere diese Aufgabe gelernt hatten, wurden sie getötet und die Gehirne durch Ultradünnschnitte zur elektronenmikroskopischen Untersuchung aufbereitet. Kontrolltiere ohne diese spezielle Lernerfahrung der Orientierung von Streifenmustern dienten als Vergleichsgruppe. Verglichen wurde die

Feinstruktur an Synapsen von Pyramidenzellen der IV. und der V. Schicht im visuellen Cortex.

Die Synapsendichte war bei beiden Gruppen konstant. Die 'aktiven Zonen' jedoch (vgl. Vrensen et al., 1980), das heißt, die Substrukturen der prä- und postsynaptischen Membran zeigten deutliche Veränderungen. Bei trainierten Tieren war der synaptische Spalt enger und die sog. 'postsynaptische Verdickung' ausgeprägter als bei Kontrolltieren (vgl. Fig. 6 c). Die Verengung am synaptischen Spalt einerseits und die 'postsynaptische Verdickung' andererseits steigern aber die Übertragungsmenge von chemischen Botenstoffen zur Signalweiterleitung zwischen Neuronen und erhöhen damit die physiologische Effektivität der Synapse (Greenough et al., 1979).

Morphologische Veränderungen wie diese könnten ein mögliches strukturelles Korrelat zu physiologischen Befunden der Aktivierung von 'ineffektiven Synapsen' sein, so wie sie von Wall und Mitarbeitern (Wall, 1977; Merrill & Wall, 1972; Millar et al., 1976; Wall & Egger, 1971) in kombinierten Läsions- und Ableitversuchen schon einige Tage nach der Operation der Versuchstiere beschrieben wurden.

In Figur 6 sind morphologische Modellvorstellungen (Fig 6 a und b) und Befunde (Fig. 6 b) in einem Überblick zusammengefasst. Zu denen seit langem bekannten Modellvorstellungen über umweltbedingte 'Anpassungen' des zentralen Nervensystems gehört die 'Vergrößerung synaptischer Endknöpfe' (Hebb, 1949; Eccles, 1965) (6a) und die 'Ausbildung neuer synaptischer Kontakte' (Moore et al., 1974) (6b). Solche Modellvorstellungen könnten in der beobachteten erhöhten Ausprägung des Dendritenbaumes (vgl. Spinelli et al., 1980; Greenough et al., 1979) und der Änderung in der Feinstruktur der Synapse (Vrensen & Cardozo, 1981) eine experimentelle Unterstützung finden.

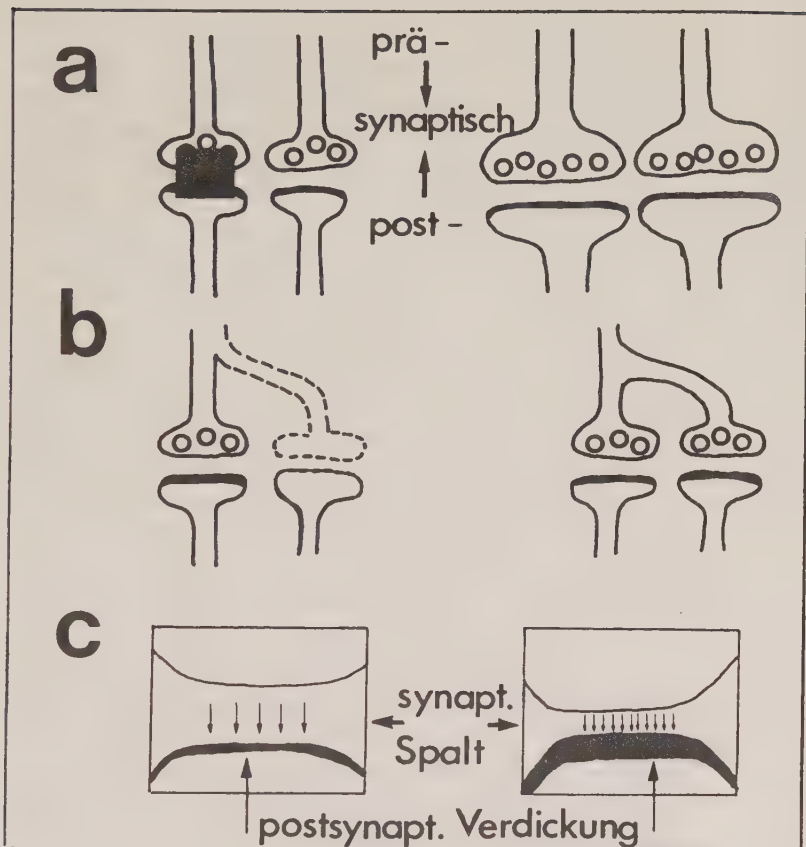


Fig. 6. Hypothesen über morphologische Änderungen im Zusammenhang mit Lernverhalten. Zustände vor lernbedingten Änderungen sind jeweils in der linken, nach lernbedingten Änderungen, in der rechten Bildhälfte wiedergegeben. **a:** "Klassische Hypothese" - Vergrößerung des Endknopfes. **b:** Ausbildung neuer synaptischer Kontakte. **c:** Änderung an der 'aktiven Zone' der Synapse: Der synaptische Spalt wird enger, die postsynaptische Verdickung nimmt zu. (Nach Vrensens & Cardozo, 1981 und nach Moore et al., 1974).

Insgesamt betrachtet geht aus diesem I Abschnitt hervor, daß sowohl ein Eingriff in das Gehirn als auch eine Verhaltensänderung (in Form einer Anpassung an geänderte Umweltbedingungen, die Lernen einschließt) plastische Änderungen am Neuron auszulösen vermögen.

Das Auftreten axonaler Regeneration. (regeneratives 'sprouting'), wie man es nach Eingriffen in das Gehirn hauptsächlich bei jungen Tieren findet, wird ergänzt durch kollaterales 'sprouting' in denervierten Strukturen. Letzteres findet man sowohl beim jungen als auch beim adulten Tier. Als eine wichtige Determinante für kollaterales 'sprouting' wird diese Denervierung der mit dem Läsionsort durch Projektionssysteme verbundenen Gehirngebiete angesehen. Die nach der Läsion entstehenden 'synaptischen Freiräume' bieten anderen, meist ohnehin in Konkurrenz stehenden, Innervationen zusätzliche Aufschaltmöglichkeiten durch Aussprossung axonaler Kollateraler und/oder durch reaktive Synaptogenese. Solche neu entstandene Kontakte können elektrophysiologische Signale übermitteln. Ihre Entstehung verläuft parallel zur Degeneration axotomierter Neuriten. Sie setzt also bald nach der Läsion ein.

Aus diesem Abschnitt geht auch hervor, daß Denervierung durch eine Läsion nicht immer genügt, eine Reinnervation durch kollaterales (oder regeneratives) 'sprouting' auszulösen. Es kann auch zu einer Innervation von Gehirnstrukturen kommen, die nicht nennenswert denerviert wurden, und es kann auch sein, daß eine Reinnervation von denervierten Gehirngebieten nur begrenzt eintritt.

Auch Umwelteinflüsse, die eine Verhaltensänderung durch Lernen zur Folge haben, können ein Moment zur Ausprägung morphologischer Änderungen am Neuron sein. Eine verstärkte Verzweigung von Dendritenbäumen und

Änderungen in der Feinstruktur der Synapse wurden als morphologisches Korrelat von Verhaltensänderungen in Lernexperimenten beobachtet.

Es ist also denkbar, daß - ähnlich wie eine Gehirnläsion Auslöser für die Bildung neuer synaptischer Kontakte sein kann - auch Änderungen im Verhalten eine vermehrte Kontaktbildung zwischen Neuronen zur Folge haben können.

Es könnte auch möglich sein, daß eine postoperative Reinnervation von denervierten Strukturen mit Verhaltensänderungen, die durch die Läsion ausgelöst worden sind, zusammenhängt.

Innerhalb von etwa dem gleichen Zeitraum sind sowohl plastische Änderungen im Gehirn nachweisbar, die als durch eine Gehirnläsion verursacht angesehen werden als auch solche, die man mit Änderungen im Verhalten in Zusammenhang bringt.

Im weiteren wird diesem Fragenkomplex durch die zusammenfassende Darstellung eigener Untersuchungen nachgegangen werden. Der Schwerpunkt wird darauf liegen, die Ergebnisse einzelner Läsionsstudien unter dem Aspekt plastischer Änderungen zu betrachten, die durch den Eingriff in das Gehirn oder/und die daraus resultierende Verhaltensänderung entstanden könnten, so wie sie in diesem ersten Abschnitt dargestellt wurden.

II Unilaterale Gehirnläsionen: Markierung von Faserverbindungen und postoperative funktionale Kompensation der läsionsinduzierten Verhaltens- asymmetrie.

In diesem Abschnitt wird eine Serie von Untersuchungen beschrieben, in der bei Ratten durch eine unilaterale Gehirnläsion eine Verhaltensasymmetrie ausgelöst wurde und interhemisphärische Faserverbindungen festgestellt werden konnten, die beim intakten Tier nicht, oder nur in sehr geringem Ausmaß, nachweisbar sind.

Der Kontext, aus dem heraus die Untersuchungen begonnen wurden, war die Untersuchung der Lernfähigkeit nach bilateraler Abtragung des Telencephalons. Die Markierung von Faserverbindungen des teilweise degenerierten und deafferentierten Thalamus eines solchen 'thalamischen' Präparates war das ursprüngliche Ziel des ersten Experimentes der Untersuchungsserie (Pritzel & Huston, 1981a). Eine Injektion der Markierungssubstanz Meerrettichperoxidase (HRP) in den Thalamus einer unilateral detelencephalisierten Gruppe von Tieren eine Woche nach der Operation gehörte zu diesem Versuchsplan.

Als interhemisphärische Faserverbindungen zur degenerierten Hälfte des Thalamus identifiziert wurden, lag die Möglichkeit nahe, ein Phänomen plastischer Eigenschaften des Gehirns aufgedeckt zu haben. Die Versuche wurden deshalb am jungen Tier wiederholt (Neumann et al., 1982). Daneben wurde auch die funktionale Kompensation der einseitigen sensuo-motorischen Störung in ihrem Verlauf aufgezeichnet und es wurde bei jungen und adulten Tieren festgestellt, daß spontanes Drehverhalten nur einige Tage nach der Operation zu beobachten und nach Ablauf einer Woche ausgeglichen war. Der massive Eingriff, so wie ihn eine unilaterale Detelencephali-

sierung darstellt, führte zwar in allen Fällen - d.h. bei adulten und bei jungen Tieren - zur Markierung von Zellkörpern, die in der Gehirnhälfte kontralateral zum Injektionsort im denervierten(und degenerierten) Thalamus lagen, jedoch könnten unspezifische Effekte der Läsion dafür verantwortlich sein.

Im weiteren experimentellen Vorgehen wurden deshalb Läsionen durchgeführt, die ebenfalls zu spontanen Drehbewegungen führten, die jedoch vom operativen Eingriff her betrachtet um ein Wesentliches geringer waren. Die Substantia nigra (SN) wurde durch unilaterale chemische Läsionen zerstört(Pritzel & Huston, 1981b). Das Phänomen interhemisphärisch projizierender Neurone bestätigte sich erneut.

Dies leitete zu einer neuen Serie von Experimenten über, in der der Injektionsort von HRP und die Zeitspanne zwischen Läsion und Injektion variiert wurde; zusätzlich wurde HRP auch teilweise durch andere Markierungssubstanzen ersetzt (Pritzel et al., 1982). Die Befunde interhemisphärisch projizierender Neurone nach unilateralen Gehirnläsionen festigten und spezifizierten sich.

Die mögliche Bedeutung interhemisphärischer Faserverbindungen wurde in einer abschließenden Serie von Experimenten untersucht (Pritzel et al., 1982).

1. Unilaterale Entfernung des Telencephalons:
Markierung thalamischer afferenter Faserverbindungen und funktionale Erholung vom läsions-induzierten Drehverhalten.

Ausgangspunkt für diese Untersuchung war eine Fülle von Befunden über das Lernverhalten von Tieren nach massiven bilateralen Eingriffen in das Gehirn. Einige von diesen Befunden sind in Tafel II zusammengestellt. Es ist zum Beispiel bekannt, daß Tiere nach einer beidseitigen Entfernung des Telencephalons (also des Isocortex, des Allocortex und der basalen Kerne des Telencephalons; siehe dazu auch Tafel I) noch ein residuales Verhaltensrepertoire besitzen, das durch operantes Lernen modifizierbar ist.

Aus der Übersicht in Tafel II geht hervor, daß die Lernfähigkeit nicht an eine bestimmte Form der Operation - etwa eine sukzessiven Abtragung von Gehirnsulstanz mit interoperativen Intervallen (IOI, Tafel II) verschiedener Dauer - gebunden ist. Sie scheint auch nicht von einem postoperativen Intervall bestimmter Länge (siehe POI, Tafel II) abhängig zu sein. Detelencephalisierte, adulte Ratten, beispielsweise, sind operant konditionierbar nach einem postoperativen Intervall von nur wenigen Tagen (manchmal auch innerhalb von Stunden) (Huston & Borbély, 1973, 1974; Pritzel et al., 1981b). Diese Fähigkeit kann also weder an eine bestimmte telencephale Struktur gebunden sein, noch durch sekundäre Läsionsfolgen (z.B. einem postoperativen Schock) unterbunden werden.

Es schien deshalb interessant, etwas über die neuroanatomische Organisation dieses Präparates zu erfahren und die gewonnenen Erkenntnisse dann mit dem (noch nachweisbaren) Verhalten in Beziehung zu setzen. Mit der zur Verfügung stehenden Meerrettichperoxidase-Methode sollten intakte anatomische Verbindungen innerhalb des

Tafel I: Präparate von Tieren mit massiven Eingriffen in das Gehirn

Bezeichnung der entfernten Gehirnstrukturen		I	II	III	IV	V
Vor-der-hirn	Isocortex	Neodecortizierung	"striatales Präparat"	Großhirnhemisphärenexstirpation	Großhirnexstirpation oral der Thalami Detelencephalisierung, "thalamisches Tier"	
	Allocortex: Archicortex (z.B. hippocampale Formation); Periallocortex (z.B. Gyrus cinguli, entorhinaler Cortex)	Decortizierung				
	Basalganglien: Neostriatum					
	Allocortex: Paleocortex (z.B. Septum, Amygdala); Basalganglien ventral des Neostriatums					
Dien-cephalon	Thalamus	Großhirnexstirpation einschließlich des Thalamus "hypothalamisches Tier"				
	Hypothalamus	Entfernung des Vorderhirnes				
Mit-tel-hirn	Tectum	Colliculi superiores				
	Tegmentum	Colliculi inferiores				
	Basis pedunculi					
Hinter-ter-	Cerebellum					
	Pons					
Myelen-	Medulla					

Pawlowsches Konditionieren (excitativ)

Appetitiver unkonditionierter Reiz; z.B. Futter (US); unkonditionierte Reaktion; Speichelfluß. Konditionierter Reiz, der dem unkonditionierten (UR) vorausgeht; Tonsignal (z.B. Metronom, Jagdpfeife) (CS); bedingte Speichelflußreaktion auf das Tonsignal (CR).

Aversiver konditionierter Reiz, z.B. Fußschock (US); Bildung eines bedingten Flexionsreflexes verschiedener Extremitäten auf ein Tonsignal, das dem Schock vorausgeht (CS). Bildung eines motorisch differenzierten Flexionsreflexes, z.B. einer Vorderpfote, auf CS verschiedener Sinnesmodalitäten (taktil, visuell, thermal).

Differenzierung von CS, die von einer Verstärkung gefolgt sind und neutralen Reizen der gleichen Sinnesmodalität (Sensitierung, Pseudokonditionierung). Extinktion nicht verstärkter CR.

Aversiver unkonditionierter Reiz (E-schock an der Orbitalregion des Auges). Bildung eines bedingten Nickhautreflexes auf Licht- oder Tonsignale, die dem Schock vorausgehen. Extinktion.

Pawlowsches Konditionieren (inhibitorisch)

Aversives Konditionieren entweder auf Ton (CS+) oder Licht (CS+) als konditionierter Reiz. Selektive Hemmung der CR entweder auf Ton (CS-) oder Licht (CS-) bei Umkehr der Verstärkungskontingenzen; Extinktion.

Konditionierte Unterdrückung bedingter Reaktionen, die Reizbedingung Licht sei z.B. indikativ für einen E-Schock (CS+), die Reizbedingung Licht + Ton diskriminativ sei z.B. indikativ für einen E-Schock (CS-).

Hund	II	56	keine Angabe	Lebedinskaya & Rosenthal (1935)
Hund	II	390	90	Poltyrev & Zelliony (1930)
Hund	II	14	10	Culler & Mettler (1934)
Hund	II	180	keine Angabe	Girden et al. (1936)
Kaninchen	II	7-10	28	Oakley & Russell (1972)
Kaninchen	II	8	50	Oakley & Russell (1974, 1975, 1976)
Kaninchen	II	-	-	28-420 Moore et al. (1980)

unumwundene Reize (Licht oder Ton). Differenzierte Reaktion auf einen Schock ankündigenden Reiz (z.B. Licht) und einen Reiz (z. B. Ton), der indikativ für ein Auslassen des Schockes wird.

Passives Vermeidungslernen

Unterdrückung einer geotaktischen Reaktion nach einmaliger Erfahrung eines reaktionskontingenten Fußschockes.

Operante Kontrolle des Verhaltens durch Belohnung

Instrumentelle Reaktionen für Futter als Verstärker, z.B. Hebel-
druck für Futterbelohnung (fixes Belohnungsintervall bis 8);
Durchlaufen eines Ganges für Futterbelohnung

Visuelle Reizdiskrimination; Mustererkennung; senkrechte vs.
waagerechte Streifen; Y-Labyrinth; Futterbelohnung.
Differenzierung von Form und Helligkeit, z.B. Großes, schwar-
zes, Futter enthaltendes Gefäß versus kleines, weißes, leeres
Gefäß; T-Labyrinth.

Operante Kontrolle von Körperbewegungen durch intrakraniale,
belohnend wirkende Reizung im lateralen Hypothalamus.

Symbole und Abkürzungen:

¹ die römischen Ziffern geben das Läsionsausmaß entsprechend Tafel I an.
² IOI = interoperatives Intervall; ³ POI = postoperatives Intervall bis zum Beginn
des Trainings, Angabe jeweils in Tagen. ⁺ Devaskularisierung der dorsalen Ober-
fläche des Großhirns.

Ratte	IV	0	3-7	Pritzel et al. (1981)
Kanin- chen	I, II	keine	150- -180	Oakley (1971)
Ratte	I, II	50	100-217	Oakley (1979) ⁺
Ratte	I, II	50	84-175	Oakley (1981) ⁺
Katze	II	3-9; 9-10 post- nata- ler Tag	360- -540	Bjurstén et al. (1976)
Ratte	IV	0	1-5	Huston & Borbély (1973, 1974)

verbliebenen Gehirns untersucht werden. Deshalb wurde ein Untersuchungszeitpunkt gewählt, wo man annehmen konnte, daß degenerierte (also 'nicht-intakte') Faser - verbindungen zum großen Teil **vernichtet** sind.

Als Gehirnstruktur zur Injektion dieser intra-axonal und retrograd transportierten Markierungssubstanz (Übersicht in Mesulam, 1982 und in Cowan & Cuénod, 1975) wurde der Thalamus ausgewählt.

Dabei spielte erstens eine Rolle, daß es im Thalamus auf Grund seiner multiplen Beziehungen mit dem Telencephalon, insbesondere mit der Großhirnrinde erwiesenermaßen zu einer raschen und ausgeprägten Degenerationen kommt (Barron et al., 1973; Combs, 1949; Papez, 1938; Peacock & Combs, 1965; Walker, 1938). Das Ausmaß der (retrograden) Degeneration ist für die Ratte - innerhalb der ersten vierzehn Tage geltend - in Tafel III zusammengestellt.

Der Thalamus gilt zweitens als eine 'Schaltstation', in der die zum Cortex aufsteigenden Informationen konvergieren (vgl. Ajmone-Marsan, 1965; Laroir & Schlag, 1976; Mountcastle & Poggio, 1974) und die ihn als "höchste", nach der Detelencephalisierung verbleibende Struktur erscheinen lassen.

Nicht zuletzt sind die Afferenzen und Efferenzen thalamischer Nuclei der Ratte seit langem bekannt (z.B. Lashley, 1941) und wurden in jüngster Zeit mit moderneren Untersuchungsmethoden spezifiziert und bestätigt (z.B. Colwell, 1975; Donaldson et al., 1975)

Es sollte deshalb möglich sein, afferente Faserverbindungen des Thalamus von detelencephalisierten Tieren mit Referenz zu bekannten Degenerationerscheinungen und mit Referenz zu bekannten eintreffenden Faserverbindungen zu überprüfen und gleichzeitig eine Struktur zu untersuchen, die, dem Telencephalon vorgeschaltet, eine wichtige integrierende Funktion hat.

Tafel III: Retrograde Degeneration im ipsilateral zur(unilateral)decortizierten Hemisphäre gelegenen Thalamus (nach Combs, 1949).

Thalamische Struktur	Ausmaß der Degeneration
Nucleus anterodorsalis	++
Nucleus anteroventralis	++
Nucleus anteromedialis	++
Nucleus mediodorsalis	+
Nucleus ventromedialis	+
Nucleus parataenialis	+
Nucleus parafascicularis	+
Nucleus centrum medianum	o
Nucleus reuniens	o
Nucleus rhomboideus	o
Nucleus reticularis	+
Nucleus ventralis	++
Nucleus lateralis posterior	++
Nucleus geniculatum mediale	++
Nucleus geniculatum laterale	++

Symbole: ++ = starke Degeneration; + = mäßige Degeneration; o = keine feststellbare Degeneration.

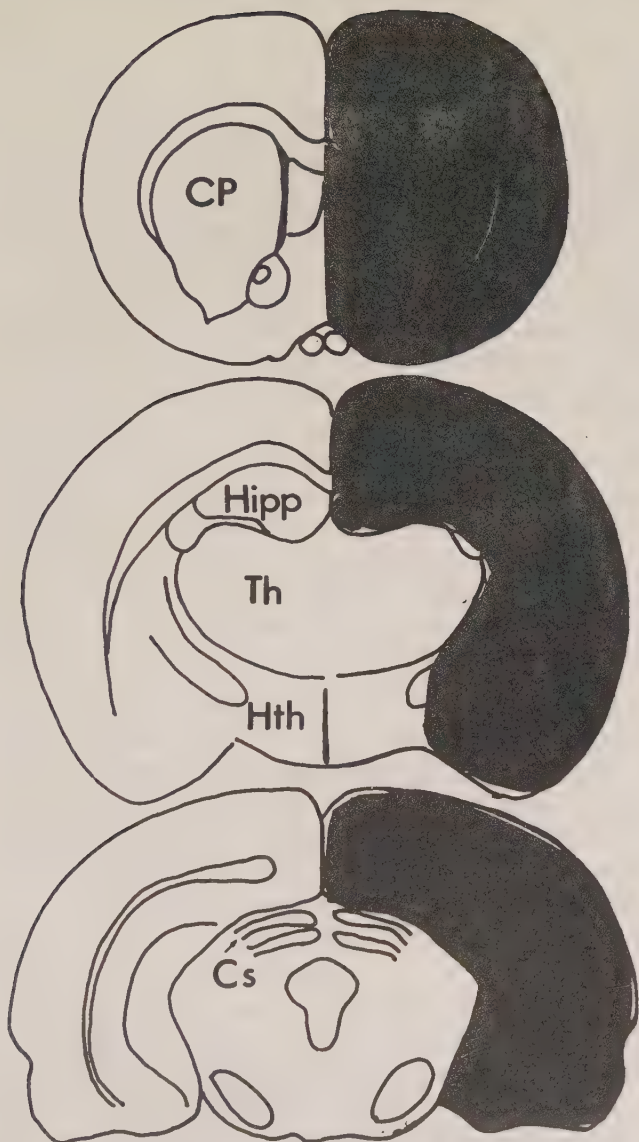


Fig. 7. Unilaterale Detelencephalisierung am Beispiel von drei ausgewählten (vorderen, mittleren, hinteren) frontalen Schnittebenen bei der Ratte.

CP = Caudoputamen; Hipp.= hippocampale Formation;
Hth = Hypothalamus; Cs = Colliculus superior; Th= Thalamus

Unilateral detelencephalisierte Ratten dienten als Präparat in den im folgenden beschriebenen Experimenten. (Sie bildeten eine von mehreren Kontrollgruppen bei der Untersuchung der neuronalen Organisation detelencephalisierter Ratten).

Anatomisch betrachtet, ermöglicht dieses Präparat, die Thalami der zerstörten und der nichtzerstörten Gehirnhälfte miteinander zu vergleichen und nach möglichen (unilateralen Änderungen) in der Innervation durch verbliebene Strukturen zu forschen.

Das Verhalten - insbesondere das Lernverhalten von unilateral detelencephalisierten Tieren - war nicht vorrangig Gegenstand der Untersuchung, aber Verhaltensbeobachtung der Tiere war Teil der postoperativen Pflege und dabei fiel das Drehverhalten der Tiere auf. Die spontanen Drehbewegungen der Tiere wurden vermerkt und das Abklingen dieses Verhaltens registriert.

Aus der Literatur ist durch eine Reihe von Untersuchungsergebnissen bekannt, daß Tiere mit unilateralen massiven Eingriffen in ihrem (Lern-)Verhalten nur vorübergehend beeinträchtigt sind. Das gilt sowohl für verschiedene Spezies als auch für verschiedene Ausmaße der Läsionen (z.B. unilaterale Decortizierung, unilaterale Detelencephalisierung; vgl. Bromiley, 1948b; Hicks & D'Amato, 1970; Mettler, 1943; Rose & Plotkin; 1977).

Rhesusaffen, denen beispielsweise unilateral die Großhirnrinde entfernt wird, sind innerhalb von 14 Tagen in ihrem Repertoire sensorischer, motorischer und emotionaler Verhaltensweisen von unoperierten Kontrolltieren nicht mehr zu unterscheiden (Karplus & Kreidl, 1914). Sie ernähren und pflegen sich selbst (White et al., 1959) und lösen komplexe Lernaufgaben ähnlich rasch wie gesunde Rhesusaffen (Thompson & Bucy, 1969).

Ähnliche Befunde liegen auch bei Katzen und Ratten vor (vgl. Brust-Carmona et al., 1971; Hicks & D'Amato, 1970; Rose & Plotkin, 1977; Wenzel et al., 1962). So können zum Beispiel Ratten auch nach einer unilateralen Entfernung des Vorderhirnes (vgl. Präparat V in Tafel I) eine visuelle Diskriminationsaufgabe, die ein detailliertes Unterscheidungsvermögen erfordert (Diskrimination ähnlicher Formen), rasch erlernen. Dies geschieht unabhängig davon, mit welchem Auge sie die dargebotenen Reize aufnehmen können. (Figur 8 verdeutlicht das Präparat im Schema). Ferner ist die Leistung unabhängig davon, ob die Tiere in jungem oder in erwachsenem Alter operiert wurden und auch unabhängig davon, ob ein bestimmtes postoperatives Intervall zur Erholung eingeräumt wurde oder nicht (Hicks & D'Amato, 1970).

Wenn man, um ein letztes Beispiel zu nennen, Katzen eine aktive Vermeidungsaufgabe antrainiert, welche die Flexion eines Hinterbeines erfordert, so können unilateral decortizierte Tiere bei freier Wahl der Beugung des rechten oder linken Hinterbeines mit jedem der beiden gleich verlässlich reagieren (Kellog & Bashore, 1950) (vgl. Figur 9 a). Sie können auch unter extremitätenspezifischen Bedingungen in der aktiven Vermeidungsaufgabe mit dem rechten oder mit dem linken Bein selektiv reagieren und auch einer mehrfachen Umkehr der Reizbedingungen (von Reaktionen des rechten auf das linke Bein, u.U.) folgen (Figur 9b).

Rotationsverhalten von unilateral lädierten Tieren ist in der Literatur ebenfalls ein häufig beschriebenes Phänomen. Die Folgen eines massiven unilateralen Eingriffes sind als sensuo-motorische Lateralisierung im Verhalten der Versuchstiere deutlich messbar. Die Läsionsbedinge, spontane Drehbewegung der Tiere ist dabei ein seit langem bekanntes Phänomen (z. Rothmann, 1923). Diese Rotationsbewegung wird meist als zur Läsionsseite

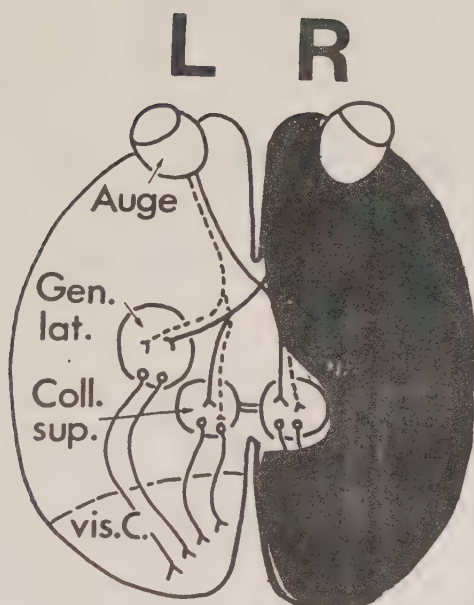


Fig. 8. Schematisierter Horizontalschnitt durch die linke (L) und rechte (R) Hemisphäre eines Säugetiergehirns. Die rechte Vorderhirnhälfte wurde abgetragen (graue Fläche). Der Verlauf der visuellen Bahnen vom Auge über das Geniculatum laterale (Gen. lat.) und den Colliculus superior (Coll. sup.) zum visuellen Cortex (vis. C) ist eingetragen. Es wird deutlich, daß in der rechten Hemisphäre nur der Coll. sup. zur Übertragung visuell dargebotener Information zur Verfügung steht.

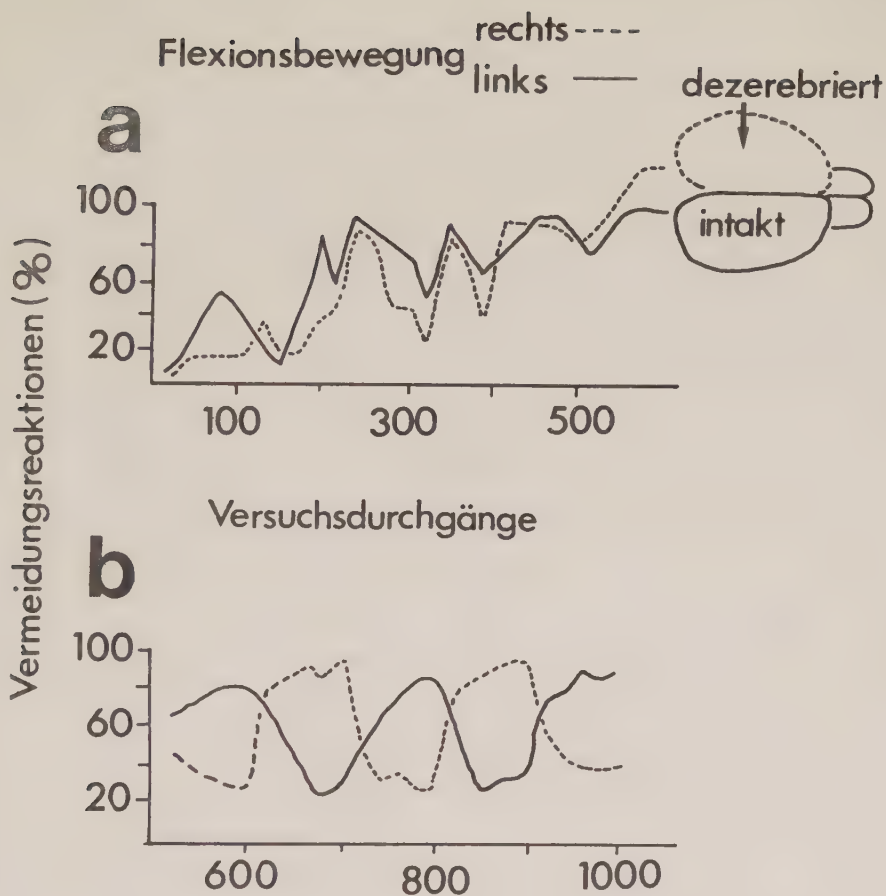


Fig. 5. Versuchsergebnisse der Studie von Kellog und Bashore (1950), in der unilateral dezerebrierte Katzen Vermeidungsreaktionen durch Beugen eines Beines auszuführen hatten (siehe Text). a: Prozentsatz der mit dem linken oder rechten Bein gemachten Vermeidungsreaktionen bei freier Wahl des Beines. b: Prozentsatz der mit dem linken oder rechten Bein gemachten Flexionsbewegungen unter forcierter Wahl des Beines (Wechsel alle 100 Versuchsdurchgänge).

mit "gerichteter Bewegung" (ipsiversiv) beschrieben (Dresel, 1974; Kennard & Stood, 1975; Strum, 1976), es wird aber auch kontraversives (zur Körperseite der nichtzerstörten Hemisphäre hin gerichtet) Drehen berichtet (Langworthy & Kolb, 1975).

Die Rotationsbewegung ist nicht nur Charakteristikum unilateraler Abtragungen von großen Anteilen des Telencephalons. Drehverhalten ist ebenso durch einseitige fokale Läsionen, etwa von Strukturen der Basalganglien, auslösbar und kann die verschiedensten Ursachen haben (Glick et al., 1976; Lycock, 1980). Die spontane Rotation ist jedoch ein deutlich sichtbarer Ausdruck einer Verhaltensasymmetrie, die kompensiert werden muß, bevor das Tier andere Verhaltensweisen (z.B. Bewegungsabläufe, die zur Durchführung von Lernaufgaben notwendig sind, Flucht- und Angriffsvorgänge usw.) zielgerichtet durchführen kann.

In der überwiegenden Zahl der Studien, welche die funktionale Erholung nach unilateralen Gehirnläsionen beschreiben (z.B. Dresel, 1974; Hicks & D'Amato, 1970; Karplus & Kreidl, 1974; Wenzel et al., 1962) wird dafür eine Zeitspanne angegeben, die zwischen zwei Tagen und zehn Tagen schwankt - die Tiere haben dann das Drehverhalten kompensiert.

Eine HRP-Injektion in den der Ablation unterliegenden Teil des Thalamus sollte über seine afferenten Faserverbindungen Aufschluss geben. HRP wird am Injektionsort von Endigungen afferenter Fasern durch Pinozytose inkorporiert, zum Soma des Neurons transportiert und kann dort nach Anwendung histochemischer Methoden sichtbar gemacht werden. (HRP katalysiert in Anwesenheit von Wasserstoffperoxyd die Umwandlung von Benzidin in Benzopurpurin, das einen lichtmikroskopisch sichtbaren Niederschlag im Zellkörper bildet. In folgenden wurde die Benzidindihydrochlorid-Technik, so wie sie von Mesulam (1976) beschrieben wurde, angewendet (siehe auch Mesulam & Rosene, 1979).)

Einzelheiten des methodischen Vorgehens finden sich in Markowitsch et al., (1980), Britzel & Markowitsch (1982).

48

Die experimentelle Vorgehensweise ist in Tafel IV im Überblick zusammengestellt. Zunächst wurde (siehe Spalte 1, Tafel IV) bei erwachsenen Tieren das Telencephalon durch eine Absaugläsion einseitig entfernt. Das Präparat ist in einer Serie von 2 Frontalschnitten eines Beispiels in Figur 10 dargestellt (vgl auch Pritzel & Huston, 1981a).

Die Dauer der darauf folgenden postoperativen Überlebenszeit betrug eine Woche. Diese Zeit ergab sich aus denen, in der Literatur bekannten Befunden über Degenerationerscheinungen im Thalamus nach(unilateral) Abtragung des Neocortex' (Barron et al., 1973; Combs, 1949). Die Zeitspanne wurde dann beibehalten, da nach Ablauf dieses Intervalls nach einer telencephalen Läsion klare Degenerationerscheinungen im Thalamus erkennbar waren. Nach einer Woche Überlebenszeit war auch kein spontanes Drehverhalten der Tiere mehr beobachtbar.

Die HRP-Injektion (0.05 μ l, Boehringer, Mannheim, Grad I, gelöst in steriler Kochsalzlösung, 30-50%(w/v)) in thalamische Nuclei ipsilateral zur einseitigen Detelencephalisierung wurde in einer Gruppe von Experimentaltieren (n=15) in Nuclei zentriert, von denen bekannt ist, daß sie nach unilateraler Decortizierung ausgeprägte (oder massive) Degenerationerscheinungen aufweisen (vgl. Tafel III; Figur 11 a, 11 b), so z.B. in posteriore und ventrale Kerngebiete. In einer zweiten Gruppe von Experimentaltieren (n=4) war die HRP-Injektion auf intralaminäre Kerngebiete begrenzt.

Die Interaktion dieser Kerne mit corticalen Strukturen des Telencephalons gilt als diffus. Nach einer Decortizierung sind sie nicht - oder nur geringfügig - von Degenerationerscheinungen betroffen.

Tafel IV: Unilaterale Detelencephalisierung und HRP-Injektion in den Thalamus ipsilateral oder kontralateral zur Seite der Gehirnläsion. Die HRP-Injektion geschah bei Jungen und bei adulten Tieren sieben Tage, (bzw. am selben Tage) nach der Läsion.

Unilaterale Entfernung des Telencephalons					keine Läsion	
adulte Tiere		neugeborene Tiere			neugeborene Tiere (Alter in Tagen)	
		7 Tage alt	3 Tage alt			
postoperative Überlebenszeit						
7 Tage	0 Tage	7 Tage	0 Tage	0 Tage		
HRP - Injektion in den Thalamus der:					unilaterale HRP-Injektion in den Thalamus	
Läsions- seite	intakten Seite	Läsions seite	Läsions seite	intakten Seite	Läsions seite	
1) kontra ipsi	ipsi	kontra ipsi	ipsi	ipsi	ipsi	ipsi
2) 19	6	9	9	6	5	3

1) Kontra: Identifikation von Projektionen zum Thalamus von der kontralateralen Gehirnseite. Ipsi: ipsilaterale Projektionen.

2) Die Zahlen geben die Anzahl der Versuchstiere wieder.



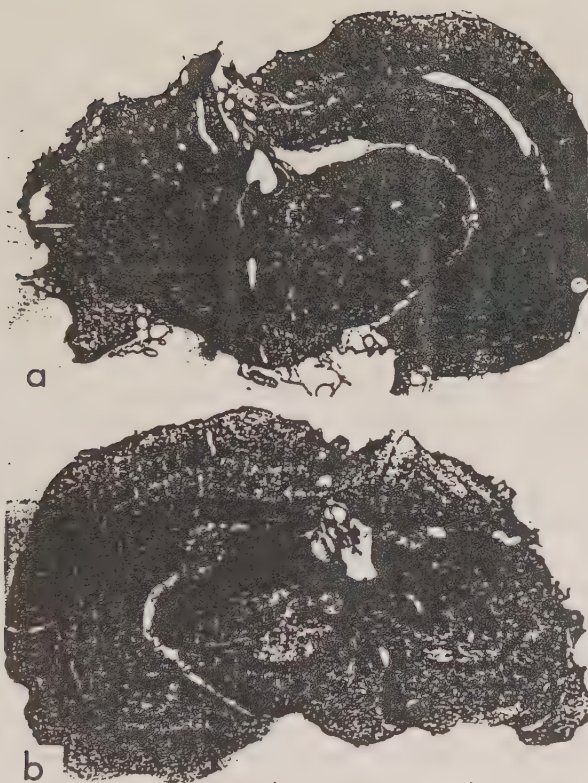
b



Figur 10.

Frontalschnitte durch das Gehirn einer unilateral detelencephalisierten adulten Ratte auf Höhe des Nucleus caudatus (a) und auf Höhe der Colliculi superiores (b).

Abkürzungen: NC: Nucleus caudatus; CS: Colliculi superiores.



Figur 11: HRP-Injektion in den Thalamus von Tieren mit einer unilateralen Abtragung großer Teile des Tel - encephalons. Frontalschnitte.

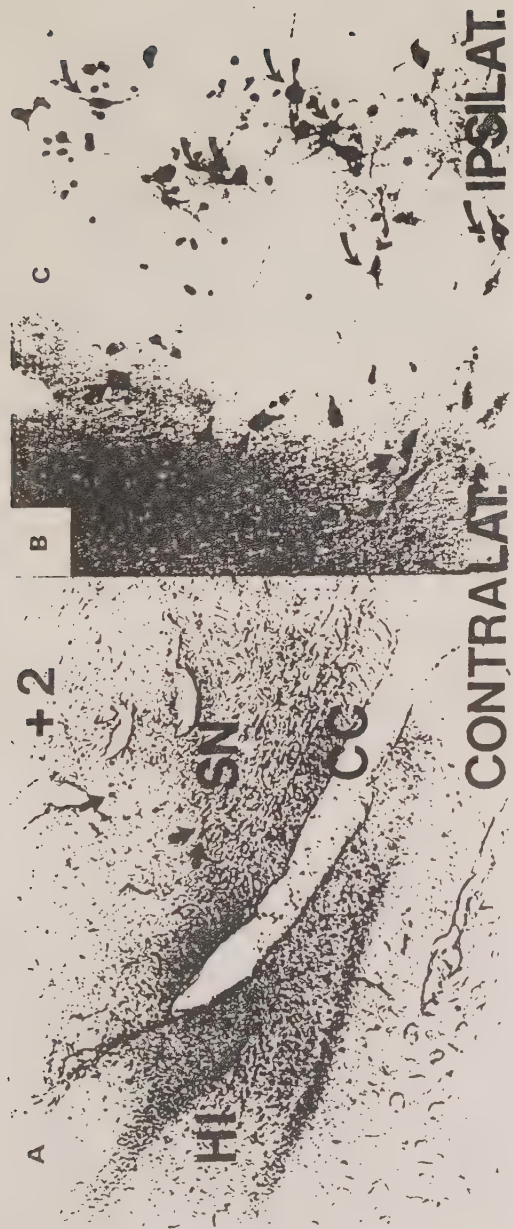
a: HRP-Injektion in den intralaminären Teil des Thalamus der läsionsgeschädigten Hemisphäre.

b: HRP-Injektion in den ventro-medialen Teil des Thalamus.

Bei Kontrolltieren, die ebenfalls einer unilateralen Detelencephalisierung unterworfen worden waren, wurde entweder unmittelbar nach der Läsion (längstens innerhalb von 24 Stunden) HRP in posteriore, ventrale und intralaminäre Nuclei der Thalamushälfte der läsionsgeschädigten Hemisphäre injiziert. Andere Kontrolltiere erhielten nach einer sieben-tägigen Überlebenszeit HRP in korrespondierende thalamische Nuclei des Thalamus der intakten Hemisphäre injiziert.

Das Ergebnis dieser Untersuchung war überraschend: Bei den Experimentaltieren konnte man HRP-markierte Neurone in telencephalen (z.B. im Nucleus accumbens) oder in mesencephalen (z.B. der Substantia nigra) Strukturen identifizieren, die in der intakten Hemisphäre lagen, also mit dem Injektionsort im denervierten (und degenerierten) Thalamus nur über interhemisphärische Fasern verbunden sein konnten. Ein Beispiel von markierten Neuronen in der SN kontralateral und ipsilateral zum Injektionsort im ventromedialen Thalamus der zerstörten Hemisphäre ist in Figur 12 zu sehen. Der Injektionsort ist in Abbildung 11 b wiedergegeben. Es handelt sich in beiden Figuren um das gleiche Tier.

Bei Kontrolltieren, die ebenfalls eine sieben-tägige Überlebenszeit nach der Operation hatten, aber eine HRP-Injektion in thalamische Kerne des Thalamus der intakten Hemisphäre erhielten, wurden keine vergleichbaren kontralateralen Projektionen gefunden. Das gleiche galt für Tiere mit einer HRP-Injektion in den Thalamus der 'Läsionsseite' . In beiden Fällen entsprachen die Projektionen dem bekannten, ipsilateralen Verlauf beim intakten Tier. Interhemisphärische nigro-thalamische Projektionen, beispielsweise, galten bis zu diesem Zeitpunkt beim adulten, intakten Tier als nicht bekannt (vgl. Bentivoglio et al., 1979; Faull & Mehler, 1978; Nauta & Domesick, 1979).



Figur 12. Die Figur zeigt Photobeispiele von markierten Neuronen in der SN kontralateral zum HRP-Injektionsort im ventromedialen Thalamus (A,B). Die Frontalschnitte entsprechen +2, gemäß den anterior-posterior-Koordinaten von König und Klippel (1963). In C sind markierte Perikarya in der SN ipsilateral zum Injektionsort dargestellt.

Abkürzungen: CC: crus cerebri, HI: hippocampale Formation, SN: Substantia nigra, contralat: Kontralateral zum Injektionsort, ipsilat: ipsilateral zum Injektionsort. Die Pfeile markieren Neurone.

Als eine mögliche Erklärung für den Befund von HRP- markierten Neuronen in der Hemisphäre kontralateral zur Injektion wurde ins Auge gefasst, daß Neurone nach dem massiven Eingriff in das Gehirn ihre Inkorporationsfähigkeit für HRP ändern könnten, bzw. daß axotomierte Faserverbindungen der SN, die normalerweise nicht im Thalamus enden, das HRP aufnehmen und zur Markierung führen (vgl. Halperin & La Vail, 1975; Olsson et al., 1980; Geyer et al., 1979). Dies könnte möglich sein, da besonders innerhalb der ersten 24 Stunden nach einer Läsion der intraaxonale Transport von betroffenen Neuronen besonders hoch ist (Übersicht in Thoenen & Kreuzberg, 1981).

Wenn eine erhöhte Sensitivität in der Aufnahme der Markierungssubstanz zur Identifikation von kontralateralen Projektionen geführt hätte, dann hätte man aber sowohl bei Injektion unmittelbar nach der Läsion als auch bei Injektion nach einer Woche interhemisphärische Faserverbindungen aufdecken sollen und ersteres war nicht der Fall.

Die Zeitspanne von einer Woche scheint auch einige morphologische Erklärungen auszuschließen. Ein axonales Aussprossen (kollaterales oder regeneratives 'sprouting'; siehe hierzu auch Teil I) von ipsilateral organisierten Projektionen über ihr Zielgebiet hinaus (und über die Mittellinie) zum Thalamus der läsionsgeschädigten Hemisphäre erscheint z.B. unwahrscheinlich; nicht zuletzt deshalb, da die identifizierten kontralateralen Projektionen ein Spiegelbild der bekannten ipsilateralen ergaben. Zu ihrer Erklärung müsste man ein gerichtetes 'sprouting' von mehreren Millimetern innerhalb einer Woche voraussetzen. (z.B. in Anlehnung an aberrante intercolliculäre retino-tectale Projektionen, so wie sie beim jungen Hamster beschrieben wurden; vgl. Teil I). Aber weder vom zeitlichen noch vom räumlichen Aspekt her, gibt es Hinweise, die beim adulten Säuger eine solche Erklärungsmöglichkeit stützen würden.

Die Möglichkeit einer reaktiven Synaptogenese als Erklärung für die Befunde scheint denkbar. Zieht man diese als Ursache für die Identifikation interhemisphärisch projizierender Neurone in Betracht, so muß man auch annehmen, daß kontralaterale Projektionen von einem geringeren Ausprägungsgrad, die man mit den gängigen HRP-Markierungsmethoden und anderen Methoden zum Nachweis von Faserverbindungen (z.B. Autoradiographie, Silberdegeneration, elektromikroskopische Untersuchungen) nicht entdeckt, beim intakten Tier vorhanden sein müssen. Ihre verstärkte terminale Verzweigung an verbliebenen Neuronen des denervierten Thalamus könnte ein Grund für eine vermehrte HRP-Aufnahme sein. In der Literatur gibt es sowohl Hinweise dafür, daß eine erhöhte Inkorporation mit der Komplexität terminaler Verzweigungen positiv korreliert, als auch dafür, daß plastische Änderungen an Neuronen von einem erhöhten axonalen Transport begleitet sind (Bisby, 1980; Fernandez et al., 1981; Thoenen & Kreuzberg, 1981).

Eine erhöhte Anzahl interhemisphärisch projizierender Neurone zwischen SN und Thalamus, die durch HRP-Markierung sichtbar werden, könnte folglich Ausdruck einer reaktiven Synaptogenese von Faserverbindungen der SN der intakten Gehirnhälfte sein.

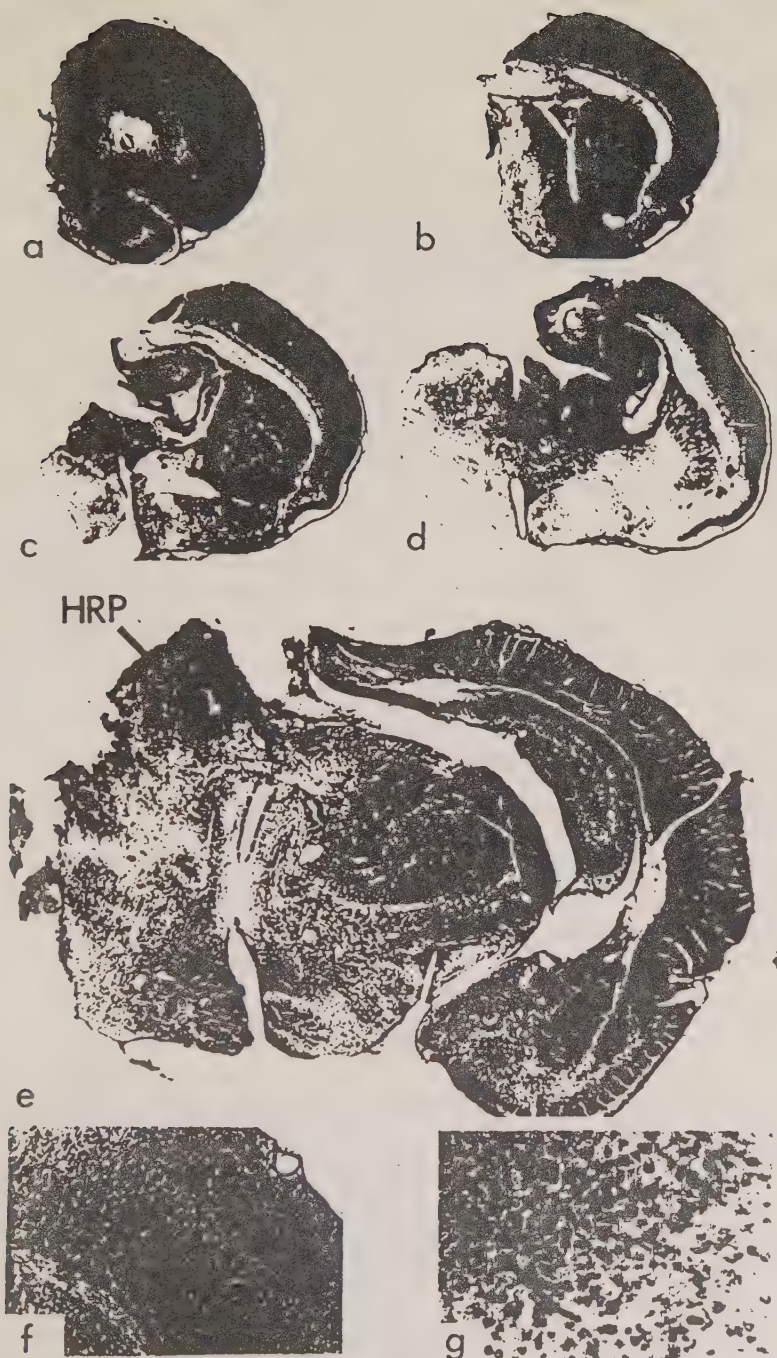
Die zeitliche Konvergenz zwischen der Identifikation von interhemisphärisch projizierenden SN-Neuronen und dem Abklingen des spontanen Drehverhaltens war Anlaß, diesen Zusammenhang genauer zu untersuchen. Zunächst wurde das Experiment deshalb bei jungen, sieben Tage alten, Tieren wiederholt. Bei den als Versuchstiere gewählten eine Woche alten Tieren trifft zum einen die allgemeine, für junge Tiere charakteristische, Beobachtung einer erhöhten neuronalen Plastizität zu (vgl. Lund, 1978). Zum anderen kann man davon ausgehen, daß bei Ratten diesen Alters die Faserverbindungen im Gehirn so ausgereift sind, daß man sie mit denen von adulten Tieren vergleichen kann (Wise & Jones, 1978).

Die experimentelle Vorgehensweise entsprach der für adulte Tiere und ist ebenfalls in Tafel IV (Spalte 2 und Spalte 3) enthalten. Die sieben Tage alten Tiere wurden unilateral detelencephalisiert (vgl. Figur 13 a - d). Nach einer einwöchigen Überlebenszeit erfolgte eine HRP-Injektion in den posterioren Teil des Thalamus (vgl. Figur 13 e) und zwar ipsilateral zur Seite des zerstörten Telencephalons. Kontrolltiere hatten entweder kürzere Überlebenszeiten nach der Gehirnläsion oder erhielten die HRP-Injektion in den Thalamus, der intakten Großhirnhemisphäre. Unoperierte Kontrolltiere mit einer unilateralen HRP-Injektion in den Thalamus wurden ebenfalls auf thalamische Projektionen hin überprüft (vgl. Neumann et al., 1982). Die Tiere wurden in festgelegten Abständen auf Verhaltensasymmetrie in Form von spontanem Drehverhalten beobachtet. (In Abständen von zwei Stunden wurden die Tiere von der Mutter entfernt und es wurde überprüft, ob sie eine spontane Drehreaktion zeigen, sobald sie auf die Erde gesetzt wurden.)

Die als Resultat dieser Untersuchungen identifizierten Neurone im parietalen und occipitalen Cortex kontralateral zur Injektionsseite im Thalamus (vgl. Figur 13 f und g) schienen ein vergleichbares Phänomen darzustellen wie die interhemisphärisch projizierenden Neurone bei adulten Tieren.

Das Drehverhalten der neugeborenen Ratten war bis zu drei Tagen nach der Operation registrierbar. Danach waren die Tiere in ihrem äußeren Verhalten von unoperierten Kontrolltieren nicht mehr zu unterscheiden.

Als eine Erklärungsmöglichkeit für die Identifikation interhemisphärischer Faserverbindungen wurden zunächst experimentelle Untersuchungen herangezogen, die zeigen, daß neugeborene Tiere 'überzählige' Faserverbindungen aufweisen, die sich im Laufe der Entwicklung zurückbilden (Innocenti & Caminiti, 1980; Innocenti et al., 1977; Ivy et al., 1979)



Figur 13. a-e: Beispiele von Frontalschnitten bei uni-
lateral telencephalisierten, sieben Tage alten Ratten.
e: Beispiel einer HRP-Injektion in den posterioren Teil
des Thalamus der zerstörten Gehirnseite; f: markiertes
Neuron im Cortex; g: Ausschnittvergrößerung von f.

und die auch Anhaltspunkte dafür liefern, daß solchermaßen zurückgebildete, 'überzählige' synaptische Kontakte durch Gehirnläsionen wieder reaktivierbar seien (Caminiti & Innocenti, 1981).

So werden z.B. bei jungen Kätzchen bei interhemisphärischen Faserverbindungen des Neocortex callosale Projektionen zwischen Arealen festgestellt, die beim adulten Tier als acallosal bekannt sind. Eine unilaterale corticale Läsion kann diese Rückbildung interhemisphärischer Projektionen zum Teil verhindern (Caminiti & Innocenti, 1981; Innocenti et al., 1977; Ivy et al., 1979). Auf das vorliegende Ergebnis bezogen, könnte dies bedeuten, daß interhemisphärische Faserverbindungen bei jungen Tieren in einer 'vorgeprägten' überzähligen, bei adulten Tieren in einer 'vorgeprägten' reaktivierten Form identifiziert wurden.

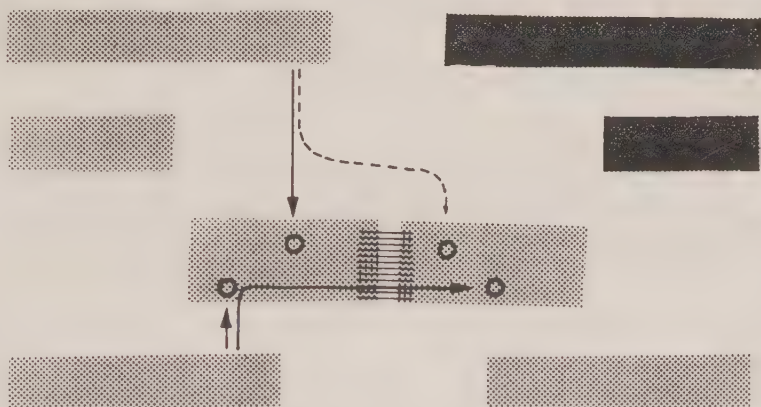
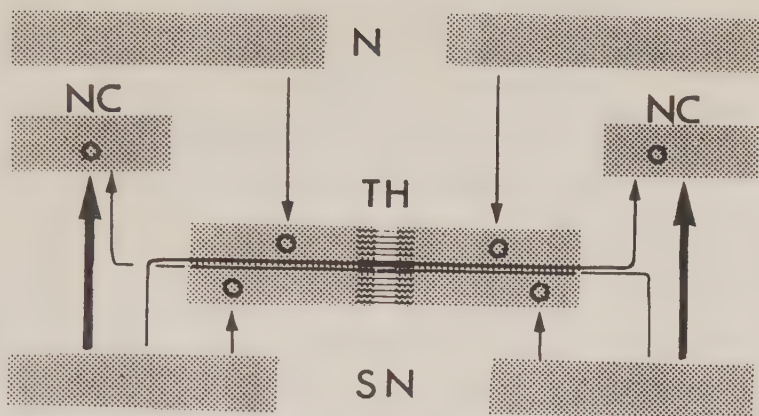
Kontrolluntersuchungen an neugeborenen Ratten, die im Alter von 7 (3) Tagen unilateral detelencephalisiert wurden und bei denen HRP unmittelbar nach der Läsion (längstens im Abstand von 24 Stunden) in den Thalamus (der 'intakten' oder zerstörten Hemisphäre) injiziert wurden, ergaben aber keine kontralateral projizierenden Neurone von Faserverbindungen, die beim intakten Tier als ipsilateral verlaufend bekannt sind. Das galt auch für drei, sieben und 14 Tage alte gesunde Tiere mit unilateraler Injektion von HRP in ventrale und posteriore Teile des Thalamus.

Wenn man reaktive Synaptogenese für die Identifikation interhemisphärischer Faserverbindungen sieben Tage nach einer unilateralen Detelencephalisierung als Erklärung für deren Identifikation durch HRP in Erwägung ziehen will, so wurden vermutlich nicht zurückgebildete, aber 'vorgeprägte' Projektionen reaktiviert. Diese hätte man auch bei jungen, unoperierten Tieren identifizieren sollen. Es können also 'spontan' entstandene Kontakte sein, die jeweils identifiziert wurden.

Insgesamt betrachtet liefern die bisherigen Befunde folgendes Bild (vgl. auch Figur 14): Nach einer unilateralen Detelencephalisierung sind zum denervierten (und teilweise degenerierten) Teil des Thalamus der zerstörten Hemisphäre Faserverbindungen von kontralateral gelegenen mesencephalen (und in geringem Umfang auch telencephalen) Strukturen nachweisbar. Die Neurone liegen spiegelbildlich zu den als ipsilateral verlaufend bekannten Projektionen beim gesunden Tier. Das gilt für junge und adulte Tiere.

Vergleichbare Befunde nach Läsionen, nämlich interhemisphärische Projektionen zwischen medio-dorsalem Nucleus des Thalamus und präfrontalem Cortex, lieferten Experimente von Goldman (1978, 1979) bei Rhesusaffen. Auch sind Resultate darüber bekannt, daß selektive Läsionen im präfrontalen Cortex ipsilaterale Faserverbindungen zwischen Amygdala und medialem Thalamus erkennen lassen, die beim intakten Tier nicht identifiziert wurden (Siegel et al., 1977). Diese Ergebnisse wurden auf die Plastizität des Gehirns im frühen Alter (Goldman, 1978, 1979) oder auf Sensitivitätsänderungen von HRP (Siegel et al., 1977) zurückgeführt.

Im vorliegenden Experiment scheinen diese Annahmen die Daten nicht hinreichend zu erklären, da zum einen das Phänomen bei jungen und adulten Tieren auftrat und da zum anderen unmittelbar nach der Läsion (und innerhalb der ersten 24 Stunden) keine Projektionen von der 'intakten' zur geschädigten Hemisphäre nachweisbar waren. Mögliche, läsionsbedingte Änderungen im HRP-Transport allein, lassen also keine kontralateralen Projektionen sichtbar werden. Die Massivität der Läsion könnte jedoch ausschlaggebend für plastische Änderungen in der Innervation von deafferentierten Strukturen sein. Falls diese, von der intakten Hemisphäre ausgehenden, interhemisphärischen Faserverbindungen jedoch ein Korrelat der läsionsbedingten Verhaltensänderung sein



Figur 14: Schematischer Überblick über inter-hemisphärische Projektionen nach unilateraler Detelencephalisierung.

a: Unilaterale Projektionen von der Gehirnrinde (N) und der Substantia nigra (SN) zum Thalamus (TH). Homolateral verlaufende und gekreuzte Projektionen von der SN zum Nucleus caudatus (NC) sind ebenfalls angegeben. Die Kreise im Thalamus symbolisieren HRP-Injektionen.

b: Nach einer unilateralen Detelencephalisierung (markiert durch die schwarzen Flächen von NC und N) und einer postoperativen Überlebenszeit von sieben Tagen sind inter-hemisphärische nigro-thalamische und cortico-thalamische Projektionen erkennbar. Die gestrichelte, bzw. durchgezogene Linie entspricht der geringeren bzw. höheren Zahl an identifizierten Neuronen.

sollten, so wie sie bei den Experimentaltieren als Kompensation der spontanen Drehbewegung festgestellt wurde, dann müsste man auch interhemisphärische plastische Änderungen bei Faserverbindungen finden, wenn die Gehirnläsion vergleichsweise gering ist, aber dennoch eine ausgeprägte Verhaltensasymmetrie auslöst.

Deshalb wurden als nächstes unilaterale Läsionen in der SN durchgeführt und interhemisphärische nigrale Faserverbindungen überprüft. Daß unilaterale Läsionen in der SN eine spontane Rotationstendenz der Versuchstiere auslösen, ist ein bekanntes und gut untersuchtes Phänomen (vgl. Pycock, 1980). Es war deshalb nicht Ziel der Untersuchung, festzustellen, wie häufig sich die Tiere drehen, sondern es wurde nur festgehalten, daß die Tiere spontanes Drehverhalten zeigten und es wurde registriert, ab welchem postoperativen Tag das Drehverhalten wieder ausgeglichen war.

Aus dem Tatbestand, daß das Tier mit einer asymmetrischen neuronalen Kontrolle über sein motorisches Verhalten symmetrische Bewegungen hervorbringt, wurde geschlossen, daß das Tier u.a. auch lernen muß das Defizit zu kompensieren.

2. Unilaterale Läsion der Substantia nigra (SN):
Markierung thalamischer und neostriataler
Afferenzen und Kompensation der Verhaltensasymmetrie.

Der Ausgangspunkt für diese Experimente lag zum einen darin, daß bei unilateral detelencephalisierten adulten Ratten interhemisphärische nigro-thalamische Projektionen identifiziert wurden und man wissen wollte, ob die Massivität des Eingriffes solch 'aberrante Projektionen' bedingt, oder ob sie auch bei focalen Eingriffen in das Gehirn nachweisbar sind .

Damit eng verknüpft war der zweite Grund für dieses Experiment: Es ist ein gut untersuchtes Phänomen, daß unilaterale Läsionen in der SN zu einer ausgeprägten sensuomotorischen Asymmetrie führen, die u.a. als Rotation der Tiere gemessen wird (vgl. Dray, 1979, Ungerstedt, 1971 a, b, Pycock, 1980). Es wurde deshalb untersucht, ob die Kompensation der Rotations-tendenz nach einer unilateralen SN-Läsion mit interhemisphärischen Projektionen der SN von der intakten Gehirnseite zum ventromedialen Nucleus des Thalamus (VM) der Gehirnseite mit der SN-Läsion etwas zu tun haben könnte (vgl. Pritzel & Huston, 1981b).

Das experimentelle Vorgehen ist aus der ersten Spalte von Tafel V ersichtlich. Die Zerstörung der SN (. posterior gelegener Teil, pars reticulata) erfolgte durch eine chemische Läsion. Als Neurotoxine dienten entweder 6-OHDA (Fluka AG, 8µg in 4µl Injektionslösung (physiologische Kochsalzlösung und 0.1mg/ml Ascorbinsäure)) oder Kainsäure (KA, 2mg/ml, gelöst in einem Phosphatpuffer, pH 7.2; Injektionsmenge: 0.5 µl) 6-OHDA wirkt hauptsächlich auf monoaminerge Neurone in der SN toxisch. Diese selektive Zerstörung der Neurone führt zu Rotationsbewegungen, die vorwiegend ipsiversiv zur Läsionseite hin gerichtet sind (vgl. Dray, 1979; Glick et al., 1976; Ungerstedt, 1971 a). KA ist ein Glutaminsäure-Analog, dessen Anwendung 'glutaminerge' (und 'GABAerge') Neurone besonders betrifft. Diese Form

und nach 90 Tagen. Gabe von Apo und Amp nach 21 und nach 90 Tagen.

Unilaterale Läsion in der SN				keine Läsion/Scheinoperation			
Spalte 1	Spalte 2	Spalte 3	Spalte 4	Spalte 5			
Postoperative Überlebenszeit							
7 Tage	7 Tage	21 Tage	90 Tage				
6-OHDA KA	6-OHDA KA	6-OHDA KA	6-OHDA KA				
Messung von spontanem Drehverhalten	Messung von spontanem Drehverhalten	Testbatterie: sensuo-mot. Asym.	Testbatterie: sensuo-mot. Asym.				
HRP-Injektion in dem VM ipsilateral zur SN-Läsion.	HRP-Injektion in den NC ipsilateral zur SN-Läsion (vergleiche auch Tafel VII)						
kontralaterale SN	kontralaterale SN+++	kontralaterale SN+++	kontralaterale SN +	HRP in VN	HRF in NC	NY in NC	FB+NY in NC
3	4	5	7	k o n t r a l a t e r a l e			
				---	SN +	SN +	SN +
				4	16	5	5

Abkürzungen und Symbole: 6-OHDA: 6-Hydroxydopamin; KA: Kainsäure. VM: ventromedialer Teil des Thalamus; NC: Kopf des Nucleus caudatus; Apo: Apomorphin; Amp: Amphetamin; sensuo-mot. Asym.: sensuo-motorische Asymmetrie; HRP: Meerrettichperoxidase; FB: Fast Blue; NY: Nuclear Yellow; Kontralaterale SN: markierte Neurone in der SN kontralateral zum Injektionsort; + : Menge beim intakten Tier; +++ Menge bei Tieren mit unilateraler SN-Läsion.

Die Zahlen in der letzten Zeile geben die Anzahl der Versuchstiere pro Gruppe wieder.

FB/NY Injektionen sind in Tafel VI im Detail wiedergegeben.

HRP - Injektionen sind in Tafel VII im Detail wiedergegeben.

der chemischen Läsion führt zu Drehbewegungen der Tiere, die meist kontraversiv zur Läsionsseite hin gerichtet sind (vgl. Di Chiara et al., 1979; Schwarcz et al., 1979).

Das Rotationsverhalten der Tiere, das bei allen durch einen Rotometer ermittelt wurde (vgl. Papadopoulos & Huston, 1980), war nach vier, längstens aber acht Tagen nach der SN-Läsion kompensiert. Zwischen dem sechsten und dem achten Tag wurde eine HRP-Injektion in den ventromedialen Thalamus der Gehirnseite mit der SN-Läsion vorgenommen.

Die Resultate der Markierung, die in Figur 15 schematisch zusammengefasst sind, ergaben ein Bild konsistenter kontralateraler Innervation des ventromedialen Thalamus (vgl. Pritzel & Huston, 1981b) durch die SN (pars reticulata). Figur 16 zeigt im Beispiel die unilaterale Läsion der SN (durch zwei Injektionen von KA) und Neurone in der kontralateral gelegenen SN. (Ihre Zahl schwankte zwischen zwei und acht auf den Gehirnschnitten durch die SN). Die Identifikation von kontralateralen nigro-thalamischen Projektionen war von der Art der chemischen Läsion (6-OHDA vs KA) unabhängig. Kontrolltiere, die eine Injektion von physiologischer Kochsalzlösung unilateral in die SN erhielten, zeigten keine interhemisphärischen nigro-thalamischen Projektionen.

Dieses Experiment macht deutlich, daß ein im Verhältnis zur unilateralen Detelencephalisierung geringer Eingriff in das Gehirn (der zu einer selektiven und geringen Denervierung im Thalamus führt) auch kontralaterale nigro-thalamische Projektionen erkennen lässt. Die Größe der Läsion scheint also nicht von vorrangiger Bedeutung zu sein. Das Ausmaß der Degeneration in betroffenen Nuclei des Thalamus scheint ebenfalls nicht die ausschlaggebende Rolle zu spielen. Weder im Vergleich zwischen massivem und focalem Eingriff, noch im Vergleich zwischen zwei selektiven chemischen Läsionen.

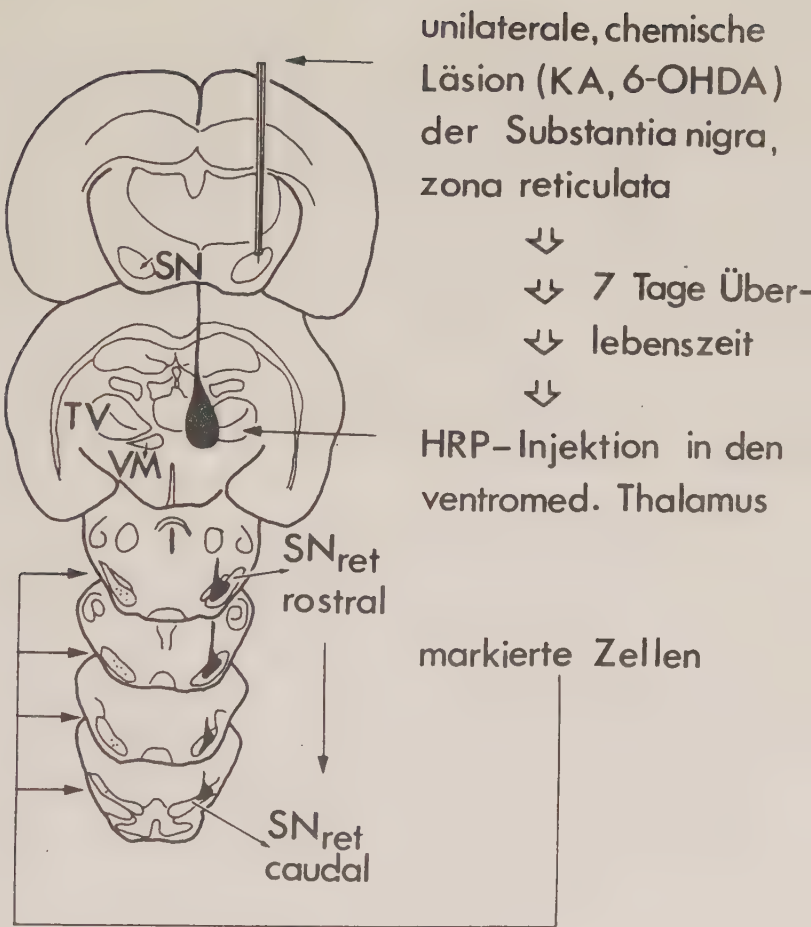


Fig. 15. Vorgehensweise zum Nachweis von interhemi-
sphärischen Faserbindungen zwischen ventromedialem
Thalamus (VM) und dem retikulären Teil der Substantia
nigra (SN_{ret}) (vgl. Fig. 14). Weitere Abkürzung: TV =
ventraler Thalamus (nach Pritzel & Huston, 1981 b)

Diese Ergebnisse waren Anlass, die Fragestellung zu erweitern. Zum einen wurde untersucht, ob sich auch Faserverbindungen von der SN zu anderen Strukturen ändern, zum Beispiel zum (a) Nucleus caudatus (NC).

Zum anderen wurde untersucht, ob (b) unterschiedliche postoperative Überlebens- und damit Erholungszeiten nach einer unilateralen SN-Läsion in (irgend) einer Beziehung zur Identifikation interhemisphärischer Faserverbindungen der intakten SN stehen.

Schließlich wurde auch geprüft, ob (c) Ergebnisse, die mit HRP als Markierungssubstanz gewonnen wurden, auch mit anderen Markierungssubstanzen repliziert werden können.

(a) Der Nucleus caudatus (NC) steht mit der SN (hauptsächlich der pars compacta) in einer wechselseitigen Faserverbindung (c.f. Beckstead et al., 1979; Nauta & Domesick, 1979; Szabo, 1980) und erhält beim gesunden, adulten Tier eine geringe bilaterale Innervation (vgl. dazu: Fass & Butcher, 1981; Royce, 1978). Wenn eine SN-Läsion - und auch möglicherweise die dadurch verursachte Verhaltensasymmetrie - von neu identifizierten kontralateralen nigro-thalamischen Projektionen begleitet ist, dann sollte man auch plastische Änderungen in einer so prominenten nigralen Faserverbindung, wie es die nigro-striatale ist (vgl. Dray, 1979), nachweisen können. Anders ausgedrückt, trifft die Annahme zu, daß eine Identifikation bilateraler nigro-thalamischer Projektionen auf eine Zunahme bereits vorhandener Kontakte zurückführbar ist (reaktive Synaptogenese), dann sollte auch ein Zuwachs der bereits bekannten interhemisphärischen nigro-caudaten Projektionen nachgewiesen werden können.

(b) Drei Parallelgruppen (vgl. Tafel V, Spalten 2-5) von Tieren erhielten unilaterale chemische Läsionen der SN durch Injektionen von entweder 6-OHDA oder KA. Die

Bedingungen waren identisch mit denen für das voraus-
gegangene Experiment. Nach sieben - tägiger, 21-tägiger
oder 90-tägiger Überlebenszeit wurden durch Injektion
von HRP in den Kopf des NC die interhemisphärischen
nigro-caudaten Projektionen festgestellt und mit denen
einer Gruppe von Kontrolltieren verglichen.

Die sieben Tage überlebende Gruppe diente dem
direkten Vergleich mit den Experimentaltieren der voraus-
gegangenen Untersuchungen, das spontane Drehverhalten
war ja in allen Fällen nach Ablauf dieser ersten
Woche kompensiert.

Innerhalb der ersten drei Wochen haben generell Läsionen
durch 6-OHDA und KA ihr Maximum erreicht (vgl. Wuerthele
et al., 1978; Sotelo et al., 1973) und auch plastische
Änderungen im Gehirn sind als ausgeprägter beschrie-
ben als nach Ablauf der ersten Woche (vgl. Teil I.1.b).

Nach 90 Tagen gelten Reorganisationsprozesse im
Gehirn als weitgehend abgeschlossen. Läsionsinduzierte
plastische Änderungen sollten ihren Höhepunkt erreicht
haben (vgl. Raisman, 1969 a,b ; Mc Williams & Lynch, 1979).

In Verhaltensuntersuchungen wurden - neben dem
Drehverhalten der Tiere innerhalb der ersten postopera-
tiven Woche - sensuo - motorische Störungen erfasst.
Dies geschah nach 21 bzw. 90 Tagen und erfolgte in
Anlehnung an eine dafür entwickelte Testbatterie von
Marshall und Teitelbaum (1974). Dabei werden sowohl
(einseitige) Ausfälle in der Reaktion auf visuelle, olfaktorische
taktile und auditive Sinnesreize als auch Ausfälle in
der Koordination von motorischen Reaktionen und
Reflexen festgestellt.

Da die Tiere weder nach 21 noch nach 90 Tagen eine
spontane Rotationstendenz zeigten, wurde versucht, das
Drehverhalten pharmakologisch hervorzurufen. Das
geschah sowohl durch eine Injektion von Amphetamin
(Amp; 8 mg/kg, i.p.) als auch durch Gabe von Apo-
morphin (Apo; 2 mg/kg; i.p.). Apo ist ein Rezeptor-

Agonist von Dopamin, der postsynaptisch wirksam wird und dessen Injektion nach einer unilateralen Zerstörung des nigro-striatalen Systems (vgl. I.1.) zu kontraversiven Drehbewegungen führt (kontraversiv bezieht sich auf eine Drehung zur Körperseite des intakten nigro-striatalen Systems). Amp gilt als ein präsynaptisch wirksamer Dopamin-Agonist und ist dafür bekannt, daß seine Injektion (i.p.) zu ipsiversivem Drehverhalten führt (Ipsiversiv bezieht sich auf eine Drehung in Richtung der Körperseite mit der SN-Läsion)(Ungerstedt, 1971a).

(c) Neben der retrograden, intraaxonalen Markierung durch HRP gibt es eine Reihe anderer Substanzen, die vergleichbare Eigenschaften besitzen. Dazu gehören auch die (unter dem Fluoreszenzmikroskop sichtbaren) Markierungssubstanzen Nuclear Yellow (NY) und Fast Blue (FB) (vgl. Kuypers et al. 1980). Beide Substanzen kann man im Mikroskop mittels eines Fluoreszenzzusatzes und geeigneter Filtersystem im Zellkörper der Neurone erkennen, die die Substanzen inkorporiert haben. Sechs bis 24 Stunden nach einer Injektion von NY (10% wässrige Lösung; 0.4 μ l) in den NC können die Zellkerne der markierten Neurone als leuchtend golden erkannt werden (Filtersystem A, 360 nm Anregungsenergie). Die Markierungssubstanz FB erscheint bei Betrachtung unter dem gleichen Filtersystem als silbrig leuchtende Körner im Zytoplasma der betroffenen Neurone (5% wässrige Lösung; 0.5 μ l). Im Gegensatz zu NY kann FB auch nach einem einwöchigen Intervall zwischen Injektion und Perfusion des Tieres im Zellkörper nachgewiesen werden (Kuypers et al., 1980).

Der zeitliche Unterschied in der Identifikation von FB und NY wurde benutzt, um die Markierungseigenschaften dieser beiden Substanzen mit der von HRP zu vergleichen. Auf Tafel VI ist der Versuchsplan dargestellt.

Tafel VI: Vergleich der Markierungseigenschaften von FB, NY und HRP am gesunden Tier und nach unilateraler 6-OHDA-Läsion der SN

Gruppenbezeichnung	Zahl der Tiere	Fast Blue (FB)	6-OHDA Läsion	Nuclear Yellow (NY)
IIa	5	x		
IIb	5			x
IIc	5	x		x
IIId	10	x	x	x
		HRP	6-OHDA Läsion	
I a	10	x	x	
I i	10	x		

FB-Injektion: Die Versuchstiere wurden eine Woche nach der Injektion getötet(IIa-IIId).

6-OHDA-Läsion: 24 Stunden nach der FB-Injektion erhielten die Tiere der Gruppe (IIId) eine SN-Läsion. Bei der Injektion von HRP ging die Läsion der SN der Injektion um eine Woche voraus.

Nuclear Yellow: Die Versuchstiere wurden innerhalb von 24 Stunden nach der Injektion von NY in den NC getötet. Die NY-Injektion erfolgte eine Woche nach der FB-Injektion(IIb-IIId).

HRP: Die Tiere wurden innerhalb von 24 Stunden nach der HRP-Injektion getötet.

Die Injektionen der Markierungssubstanzen in den NC und die Läsion der SN war jeweils auf der gleichen Gehirnseite.

Die Versuchstiere erhielten entweder eine unilaterale FB- oder eine NY-Injektion in den NC, oder aber eine Injektion beider Substanzen an den identischen Ort. Dabei folgten NY-Injektionen auf FB - Injektionen im Abstand von einer Woche. (Innerhalb von 24 Stunden nach der NY-Injektion wurden die Tiere getötet). Eine Gruppe von Versuchstieren erhielt innerhalb eines Tages nach der FB-Injektion eine 6-OHDA-Läsion der SN (derselben Gehirnhälfte).

Tiere mit einer unilateralen HRP-Injektion in den NC und Tiere mit einer unilateralen 6-OHDA-Läsion in der SN und einer HRP-Injektion in den homolateralen NC eine Woche später dienten als Vergleich für die Anzahl von NY-markierten Neuronen mit und ohne vorausgehende 6-OHDA Läsion.

Einen Überblick über das experimentelle Vorgehen geben die Spalten 2,3,4 und 5 in Tafel V (Gesamtüberblick) und Tafel VII speziell für die HRP-Injektionen in den NC sieben, 21 und 90 Tage nach einer unilateralen chemischen SN-Läsion (vgl. auch Pritzel et al., 1962):

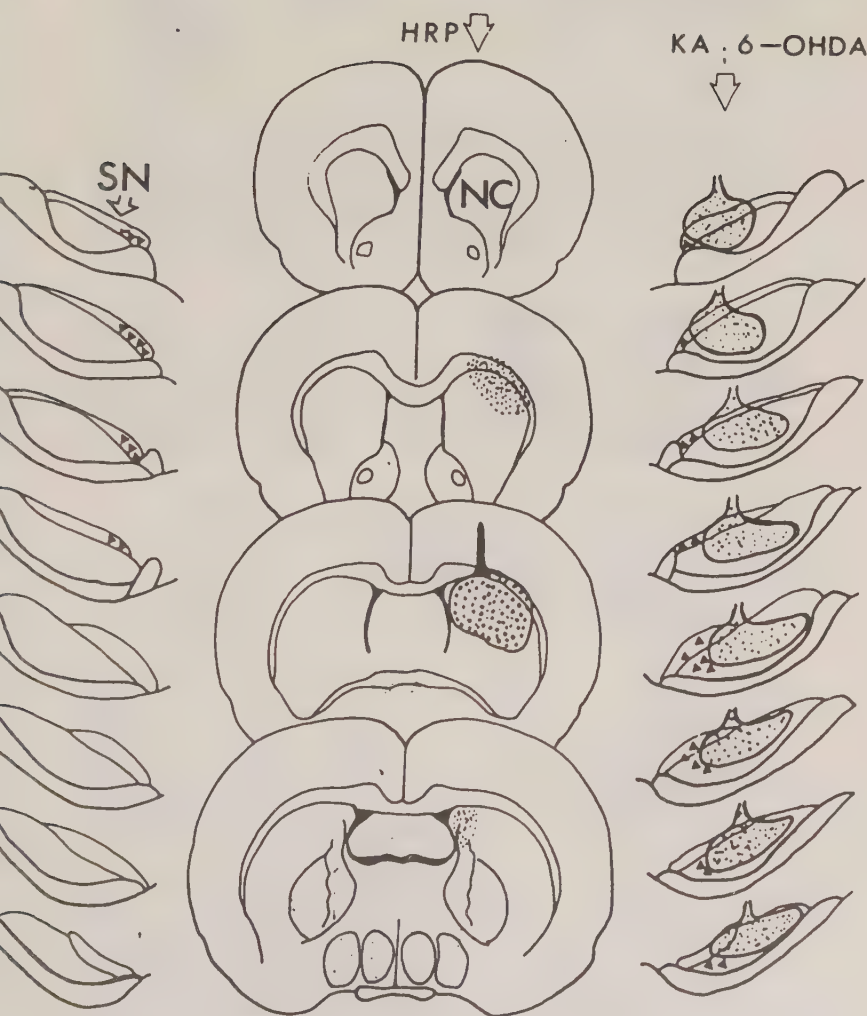
Auf eine unilaterale chemische Läsion (VII, b) der SN (vgl. Figur 16) folgte nach postoperativen Überlebenszeiten von sieben, von 21 oder 90 Tagen (VII f) eine unilaterale HRP-Injektion in den Kopf des NC (homolateral zur Seite der SN-Läsion). In Figur 16 sind im Schema und in Figur 17 als Beispiele zu sehen. Bei allen Tieren wurde überprüft, ob sie nach Ablauf der jeweiligen postoperativen Überlebenszeit spontanes Drehverhalten zeigten (VII, c). Apo- und Amp-induziertes Drehen wurde bei der Hälfte der Versuchsgruppe mit 21-tägiger Überlebenszeit und bei allen Tieren mit 90 Tagen Überlebenszeit gemessen (VII d). Darüber hinaus wurde bei allen Versuchsgruppen mit 21 und 90 tägiger Überlebenszeit eine Testbatterie zur Untersuchung sensuo-motorischer Lateralisierung durchgeführt (VII e).

Tafel VII: HRP-Injektion in den Nucleus caudatus (NC) sieben, 21 und 90 Tage nach einer unilateralen Läsion der SN mit 6-OHDA oder KA. Messung des Drehverhaltens der Tiere mit und ohne Gabe von Apomorphin, bzw. Amphetamin. Feststellung sensuo-motorischer Ausfallserscheinungen.

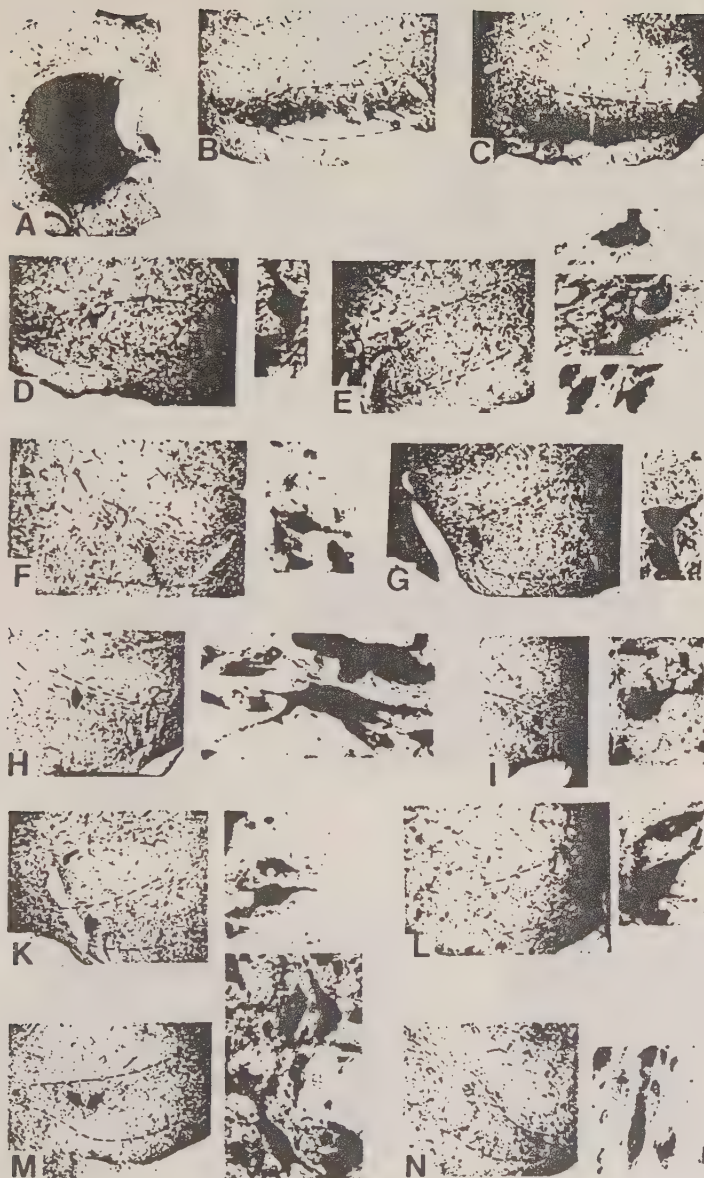
Gruppe	a Anzahl	b SN- Läsion		c Test von Drehver- halten:	d induziertes Drehen		e Tests zur Unter- suchung sensuo- mot. Lateralisierung	f HRP-Injektion in den NC	
		6-OHDA	KA		Apomorphin	Amphetamin		7	23
Ia	10	x		x				x	
Ib	10		x	x				x	
Ic	10	x		x			x		x
Id	10		x	x			x		x
Ie	10	x		x		x	x		x
If	10		x	x		x	x		x
Ig	10	x		x		x	x		x
Ih	10		x	x		x	x		x
Ii	10			x					unilaterale HRP Injektion in den NC

6-OHDA: 6-Hydroxydopamin ; KA: Kainic acid; HRP: Horseradishperoxidase; NC: Nucleus caudatus
 Die Anzahl der Versuchstiere bezieht sich hier auf festgelegte Gruppengrößen. Die Anzahl der Tiere, die in die Auswertung eingeschlossen wurden, ist in Tafel V wiedergegeben.

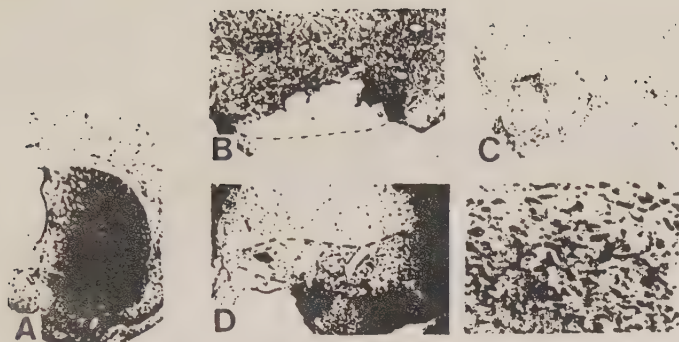
SN_{CONTRA.} CAUDAT. SN_{IPSI.}



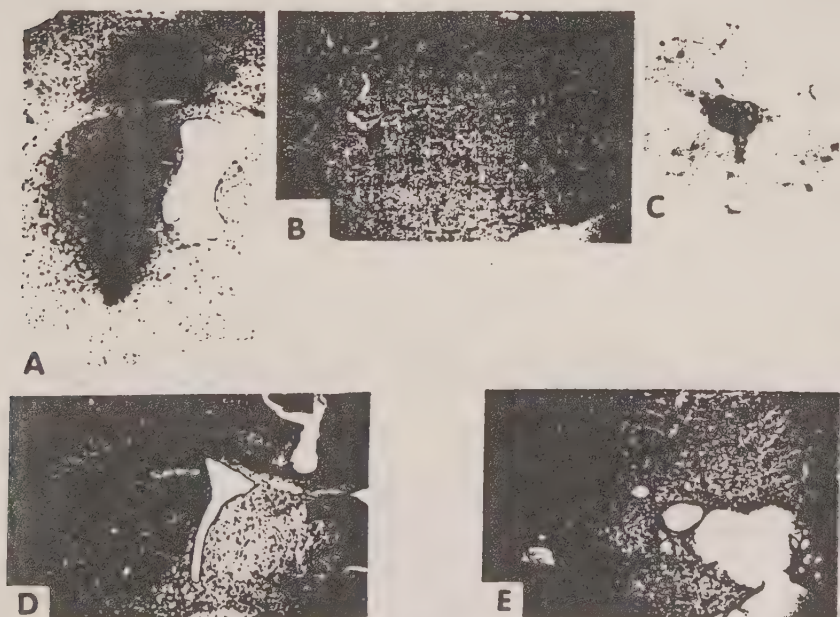
Figur 16: Unilaterale Läsion in der SN durch Kainsäure (KA) oder durch 6-OH -Dopamin (6-OHDA). Nach einem postoperativen Intervall von 7 (21 oder 90) Tagen erfolgte eine HRP-Injektion in des Kopf des NC (Nucleus caudatus). Markierte Neurone sind als Dreiecke dargestellt (in der SN ipsilateral und kontralateral zur HRP-Injektion). Die Darstellung der Frontalschnittserien erfolgt von rostral (oben) nach caudal (unten).



Figur 17a. Sieben Tage nach einer unilateralen Läsion der LH (mit 6-OHDA) (B,C) folgte eine HRP-Injektion in den AChT. Ipsilateral zur Läsion (A). In D bis K sind Neurone markiert (Pfeil), die in der LH kontralateral zum Injektionsort identifiziert wurden. Jeweils rechts neben den Bildern D bis K sind die Neurone unter höherer



Figur 17a: Drei Wochen nach einer unilateralen Läsion der SN durch 6-OHDA (B,C) erfolgte eine HRP-Injektion in den NC ipsilateral zur Läsion. Ein markiertes Neuron in der SN der intakten Hemisphäre ist in D zu sehen. Links ist ein Ausschnitt der SN dargestellt und das Neuron durch einen Pfeil markiert. Das rechte Photo zeigt eine Ausschnittsvergrößerung des markierten Neurons.



Figur 17c: Die Photos A, B und C zeigen eine HRP-Injektion in den NC (A) ipsilateral zur einer um 90 Tage vorausgegangenen 6-OHDA Läsion in der SN und ein markiertes Neuron (B und C) in der intakten SN. C ist eine Ausschnittsvergrößerung des in B mit einem Pfeil markierten Neurons. D und E zeigen eine KA-Läsion in der SN (E) und eine HRP-Injektion in den NC (D) 90 Tage später.

Tafel VIII: Statistischer Gruppenvergleich zwischen verschiedenen Läsionsformen (KA vs. 6-OHDA), pharmakologischen Interventionen (Apo- und Amp-Behandlung vs. Tiere ohne Behandlung (non-Apo/Amp)) und verschiedenen postoperativen Überlebenszeiten (Kontrolltiere (i)) vs. die Gruppen a,b, die Gruppen c,d,e,f und die Gruppen g,h. Gruppen a, b, vs c,d,e,f und vs g,h. Gruppen c,d,e,f vs g,h)

	Anzahl von markierten Neuronen pro Tier in der SN kontralateral zum Injektionsort von HRP	KA vs. 6-OHDA	Apo/Amp vs. non-Apo/Amp (pro Gruppe)	Apo/Amp. vs. non-Apo/Amp (pro Läsionstyp)	Kontrollen (ii) vs. 7, 21, 90-Tage Überlebenszeit	7 vs. 21 und 90 Tage Überlebensz.	21 Tage Überlebenszeit
Tiere ohne Läsion	Gruppe: (i)	0,0,0,0,1, 2,2,4,4,5					
7 Tage Überlebenszeit	6-OHDA (a)(Ia)	3,5,8,11, 17	U=10 ns				
	KA (Ib) (b)	5,9,9,11, 12			U=4 s		
21 Tage Überlebenszeit	6-OHDA (c)(Ia)	1,5,5,12, 15	U=20 ns		U=19,5 ns		
	KA (Id) (d)	1,1,3,6, 6,7,7,8, 9		U=101 ns	U=23,5 ns	U=34,5 s	U=93 ns
	Apo/Amp 6-OHDA (e)	1,4,4,5, 6,7,8,9, 10	U=27 ns				
	Apo/Amp (f) KA	4,4,6,7, 7,9,18					
90 Tage Überlebenszeit	Apo/Amp (g) 6-OHDA	0,0,0,0, 0,0,1	U=4 ns			U=31,5 ns	U=0,5 s
	Apo/Amp (h) KA	0,2,3					U=1

(Mann Whitney U-Test: ns: $p \geq 0.05$; s: $p < 0.01$.)

Tafel IX: Pharmakologisch induziertes Drehverhalten von Ratten mit einer unilateralen SN-Läsion nach 21- und 90-tägigem postoperativen Intervall.

		21 Tage Überlebenszeit		90 Tage Überlebenszeit	
		KA (If)	6-OHDA (Ie)	KA (Ih)	6-OHDA
		% der Tiere	% der Tiere	% der Tiere	% der Tiere
Apomorphin	ipsiversiv	57.1	33.3	20	12.5
	kein Drehen	42	44.4	40	50
	contraversiv	0	22.2	20	37.5
Amphetamin	ipsiversiv	85.7	44.4	40	37.5
	kein Drehen	14.2	55.5	60	62.5
	contraversiv	0	0	0	0

Die Gruppenbezeichnungen (If,Ie,Ih,Ig,) beziehen sich auf die Angaben in Tafel VIII.

Die kombinierte Markierung der NC-Afferenzen von der kontralateral gelegenen SN durch eine Injektion von FB und/oder NY (vgl. Tafel VI) sollte die durch HRP-Markierung erhaltenen Befunde für ein sieben-tägiges postoperatives Intervall ergänzen .

Es wurden folgende Ergebnisse erzielt:

(a) Eine Woche nach einer unilateralen SN-Läsion zeigten sich signifikant mehr Neurone in der SN kontralateral zum Injektionsort von HRP als man bei nichtoperierten Tieren feststellen kann (vgl. Tafel VIII). Diese postoperative Zunahme markierter Neurone war auch nach einem 21-tägigen Intervall signifikant (vgl. Tafel VIII). Nach einem postoperativen Intervall von 90 Tagen jedoch war die Menge an kontralateral identifizierten Neuronen (in der SN) von der, die man bei Kontrolltieren findet, nicht unterschiedlich.

KA- und 6-OHDA Versuchstiere unterschieden sich in keiner der Gruppen mit verschiedenen Überlebenszeiten hinsichtlich der Anzahl markierter Neurone.

(b) Nach Ablauf der ersten postoperativen Woche war spontanes Rotationsverhalten abgeklungen und nach 21 und 90 Tagen postoperativen Intervalles waren unilaterale sensuo-motorische Defizite mit keinem der gewählten Tests der Testbatterie von Marshall & Teitelbaum (1974) mehr nachweisbar. Das galt sowohl für Tiere mit 6-OHDA-Läsionen als auch für Tiere mit KA-Läsionen.

Beide Pharmaka induzierten Drehbewegungen der operierten Tiere, wobei sich die Tiere - unabhängig vom Läsionstyp und der postoperativen Überlebenszeit - nach einer Amphetamingabe, wenn, dann ipsiversiv drehten. (vgl. Tafel IX) . Nach Injektion von Apo und einem postoperativen Intervall von 21 Tagen drehten sich Tiere mit KA-Läsionen bevorzugt ipsiversiv. Ansonsten waren keine eindeutigen Bevorzugungen einer Drehrichtung zu erkennen.

Die Anwendung von Apo und Amp führte nach 21 Tagen zu keiner Änderung in der Anzahl markierter Neurone verglichen mit Tieren, bei denen keine Pharmaka angewandt wurden .

(c) Überraschend gering war die Abweichung der Markierungssensitivität von HRP gegenüber FB und/ oder NY. Die statistischen Vergleiche sind aus Tafel X zu ersehen. Die Anzahl markierter Neurone in der SN kontralateral zum Injektionsort im NC unterschied sich nicht signifikant zwischen den Markierungssubstanzen HRP, NY und FB bei unilateraler Injektion im gesunden Tier. Auch gab es keine Unterschiede in der Anzahl markierter Neurone durch die Markierungssubstanz NY, wenn man sie allein, oder aber mit FB zusammen injizierte. Nur wenn eine SN-Läsion der NY-Injektion (um sechs Tage) in den NC der selben Hemisphäre vorausging, kam es zu einer signifikanten Erhöhung in der Anzahl markierter Neurone (vgl. Tafel X). Sie entsprach der Zunahme an markierten SN-Neuronen nach unilateraler SN-Läsion bei HRP-Injektion in den NC (ipsilateral zur Läsion).

Gleichzeitig mit der Untersuchung von NY- und FB-markierten Neuronen wurde eine (Histofluoreszenz-) Markierung monoaminerger Nervenzellen durchgeführt. (nach De la Torre, 1980). Monoaminerge - und im Falle der nigro-striatalen Faserverbindungen vermutlich dopaminerge - Neurone erscheinen nach der Umwandlung der Monoamine in Fluorophore als blau-grün fluoreszierend (Filtersystem D oder BG 12). Durch die Koppelung von monoaminergen und /oder FB bzw. NY markierten Neurone wurde festgestellt, daß von allen identifizierten interhemisphärisch zum NC projizierenden SN-Neuronen (vgl. Tafel X) 96% monoaminergen Ursprunges sind. Das entspricht etwa dem Prozentsatz (von 95%) dopaminergen, ipsilateral verlaufenden nigro-striatalen Projektionen (van der Kooy et al., 1981).

Tafel X: Vergleich der Markierungssubstanzen NY und/oder FB mit HRP im Bezug auf die Anzahl markierter Neurone in der SN (pars compacta) kontralateral zum Injektionsort(N)

	a	b	c	d	e
Gruppe	Anzahl markierter Neurone pro Tier in der intakten SN	FB vs. NY	Ii vs. Iia, b, c and d (FB/d)	Iia vs. Iic und d, Iib vs. Iic and d	Ia und b (HRP-7-Tage-Gruppe) vs. IId (NY/d)
Iia	1,2,3,3,5	U = 7 ns	U = 16; ns M		
Iib	2,3,4,5,6	M	U = 8,5; ns M		
Iic	FB/c: 3,3,6	T = 0 ns	U = 6; ns M	U = 4; ns M (Iia vs. Iic)	
	NY/c: 1,2,4	W	U = 11; ns M	U = 3; ns M (Iib vs. Iic)	
Iid	FB/d: 1,2,4,4,4,5,6	S	U = 16; ns M	U = 11,5; ns M (Iia vs. Iid)	
	NY/d: 5,8,8,10,10,10,14	T = 0 W		U = 1,5; s M (Iib vs. Iid)	U = 31; ns M

(M = Mann Whitney U-Test; ns:p>0.05; s:p<0.01)

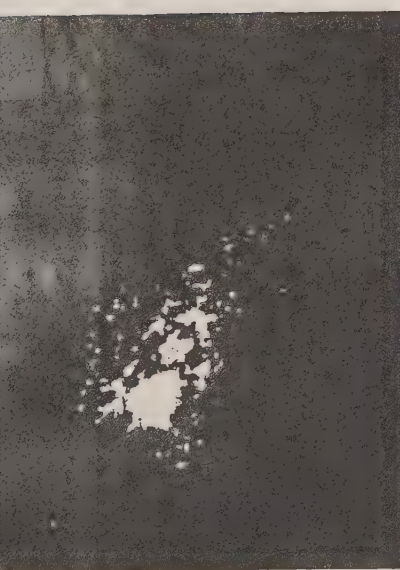
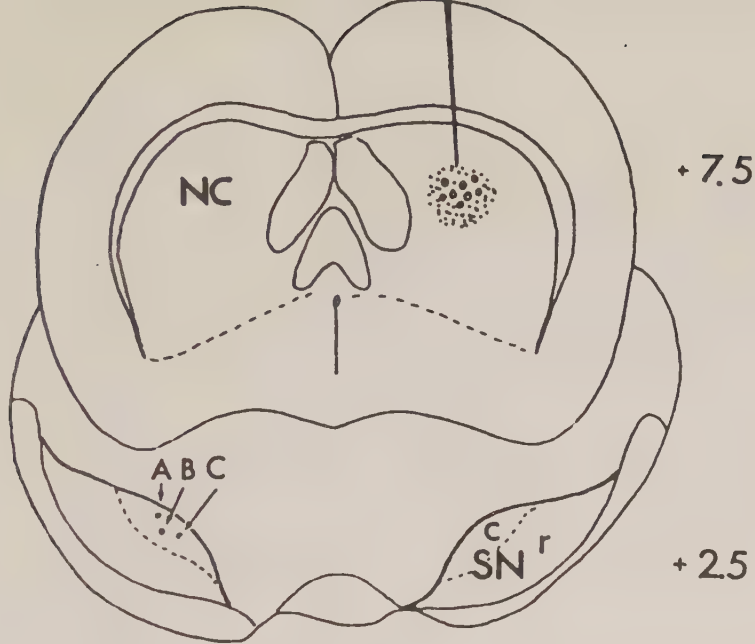
(W = Wilcoxon matched pairs signed rank test; ns:p>0.05; s:p<0.02,)

Ein Beispiel für ein FB-markiertes, NY-markiertes und ein 'doppelt-markiertes' Neuron in der SN (kontralateral zum Injektionsort der Substanzen in den NC) sind in Figur 18 zu sehen. Man erkennt deutlich, daß FB den Zellkern unmarkiert lässt (18c). (Das 'doppelt markierte' Neuron, - es gab insgesamt nur wenige davon - ist, wie das FB-markierte Neuron auch, monoaminerg.)

Einen Überblick über die Ergebnisse interhemisphärischer nigro-caudater Projektionen nach unilateralen SN-Läsionen zeigt Ähnlichkeiten im Vergleich zu den bisherigen Befunde bei Tieren mit unilateralen massiven Läsionen im Telencephalon (II.1) oder unilateralen Läsionen der SN und HRP-Injektion in den Thalamus (II.2):

So wurde angenommen, daß beim unilateral detelencephalisierten Präparat und bei Tieren mit einer unilateralen SN-Läsion die identifizierten Faserverbindungen von Strukturen der nichtzerstörten Hemisphäre zu denervierten (bzw. teilweise denervierten) thalamischen Nuclei auch präoperativ in geringer Ausprägung vorhanden sein müssten. Die nach einem sieben-tägigen postoperativen Intervall identifizierten HRP-markierten Neurone erklärten sich dann möglicherweise auf Grund von terminaler Arborisierung interhemisphärischer Faserverbindungen (reaktive Synaptogenese).

Der signifikante Zuwachs (vgl. Tafeln VIII und V) an markierten Perikarya in der SN der intakten Hemisphäre eine Woche nach einer unilateralen chemischen Zerstörung der SN und einer HRP-(oder FB/NY)-Injektion in den NC (der Gehirnseite mit der NC-Läsion) unterstützen diese Annahmen. In diesem Falle war ja bekannt, daß interhemisphärische Faserverbindungen beim gesunden Tier vorhanden sind. (Eine unspezifische vermehrte Markierung von Neuronen in gerade dem Teil der SN (pars compacta), in dem interhemisphärisch projizierende



Figur 18: Beispiele markierter Neurone mit den Markierungssubstanzen Fast Blue (FB) und Nuclear Yellow (NY).
 A: FB- und NY-markiertes Neuron; B: NY-markiertes Neuron.
 C: FB-markiertes Neuron. A, B und C liegen in der SN (pars compacta; c) kontralateral zum Injektionsort der Substanzen im Nucleus caudatus (NC). Die Zahlen entsprechen den anterior-posterior-Koordinaten von

Neurone liegen, scheint unwahrscheinlich). Terminales 'sprouting' dieser Projektionen ist eine mögliche Ursache für eine vermehrte HRP-Aufnahme (und damit für eine erhöhte Entdeckungswahrscheinlichkeit der Neurone).

Ein solch signifikanter Anstieg (vgl. Tafel VIII) in der Zahl markierter SN-Neurone, die interhemisphärisch projizieren, ist sowohl nach 6-OHDA-Läsionen als auch nach KA-Läsionen zu verzeichnen. Dies kann man als Indiz dafür ansehen, daß das Ausmaß der Denervierung im NC (oder im VM) nicht die Hauptursache für mögliche plastische Änderungen in der Reinnervation sein kann. Eine chemische Läsion durch das Neurotoxin 6-OHDA, das hauptsächlich die nigro-striatalen, dopaminergen Faserverbindungen angreift (Ungerstedt, 1971a), sollte beispielsweise im VM (des Thalamus) zu einer geringeren Denervierung führen als im NC. Das Neurotoxin KA dagegen sollte, da es vorrangig zum Thalamus projizierende (glutaminerge, GABAerge) Neurone im reticulären Teil der SN angreift, zu einer höheren Denervierung im Thalamus als im NC führen (vgl. auch Faull & Mehler, 1978). In Abhängigkeit von einer 6-OHDA bzw. einer KA-Läsion lassen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede (vgl. Tafel VIII) in der Anzahl markierter Neurone ausmachen.

Man kann auch nicht annehmen, daß allein eine erhöhte Aktivität der markierten Neurone für ihre Kennzeichnung ausschlaggebend ist. Es ist zwar bekannt, daß durch die HRP-Methode elektrophysiologisch aktive Neurone mit höherer Wahrscheinlichkeit markiert werden als inaktive (Übersicht in Cowan & Cuénod, 1975; Mesulam, 1982) und man kann auch auf Grund der 6-OHDA Läsionen und der KA-Läsionen eine unterschiedliche elektrophysiologische Aktivität neuronaler Schaltkreise annehmen. Eine einseitige massive Störung des aufsteigenden, nigro-striatalen Systems durch 6-OHDA hat vermutlich auf die nigro-striatale Projektion der intakten Hemisphäre einen sofort auftretenden, elektrophysiologisch (Hull et al., 1974) und neurochemisch nachweisbaren (Nieoullon et al., 1977) Einfluss, wohingegen eine KA-Läsion

eher auf deszendierende Faserverbindungen einzuwirken scheint (Di Chiara et al., 1979; Papadopoulos et al., 1980). Würde man annehmen, daß bei den bisherigen Befunden interhemisphärischer nigro-thalamischer und nigro-caudater die HRP-Markierung hauptsächlich durch eine erhöhte Aktivität der markierten Neurone bedingt ist, so würde man Unterschiede erwarten, je nachdem ob eine KA- oder eine 6-OHDA-Läsion vorliegt, (bzw je nachdem ob sich die Tiere - wie nach 6-OHDA - Läsionen vorwiegend ipsiversiv oder wie nach KA-Läsionen vorwiegend kontraversiv drehen). Dies Argument gilt auch angesichts der 'exzitotoxischen Wirkung von KA (vgl. Mc Geer et al., 1978), der zu Folge eine Übererregung von betroffenen Neuronen einen Unterschied in der Markierung im Vergleich zu 6-OHDA-Läsionen verursachen könnte. Es ist bekannt, daß eine solche Übererregung sekundäre Läsionseffekte (auch in der Gehirnhälfte kontralateral zur KA-Läsion) bewirken kann (Schwob et al., 1980). Das bedeutet, auch die 'intakte' SN kann durch Übererregung in Mitleidenschaft gezogen werden. Die Anzahl von markierten Neuronen in der SN kontralateral zur Läsion gibt aber keinen Anlass eine aktivitätsspezifische Markierung von HRP anzunehmen.

Eine methodische Überprüfung der Sensitivität von HRP bei Markierung von interhemisphärischen nigro-striatalen Faserverbindungen nach SN-Läsionen und beim gesunden Tier ermöglichen die Fluorophore NY und FB. Sie bestätigen die HRP-Befunde über die Anzahl markierter Neurone in der SN (kontralateral zum Injektionsort im NC) wie sie mit HRP bei gesunden Tieren und Tieren mit einer unilateralen SN-Läsion gefunden wurden. Sie zeigen auch, daß interhemisphärische nigro-striatale Projektionen den ipsilateral angelegten spiegelbildlich angeordnet sind und daß auch das Verhältnis von dopaminergen und nicht-dopaminergen interhemisphärischen Faserverbindungen den

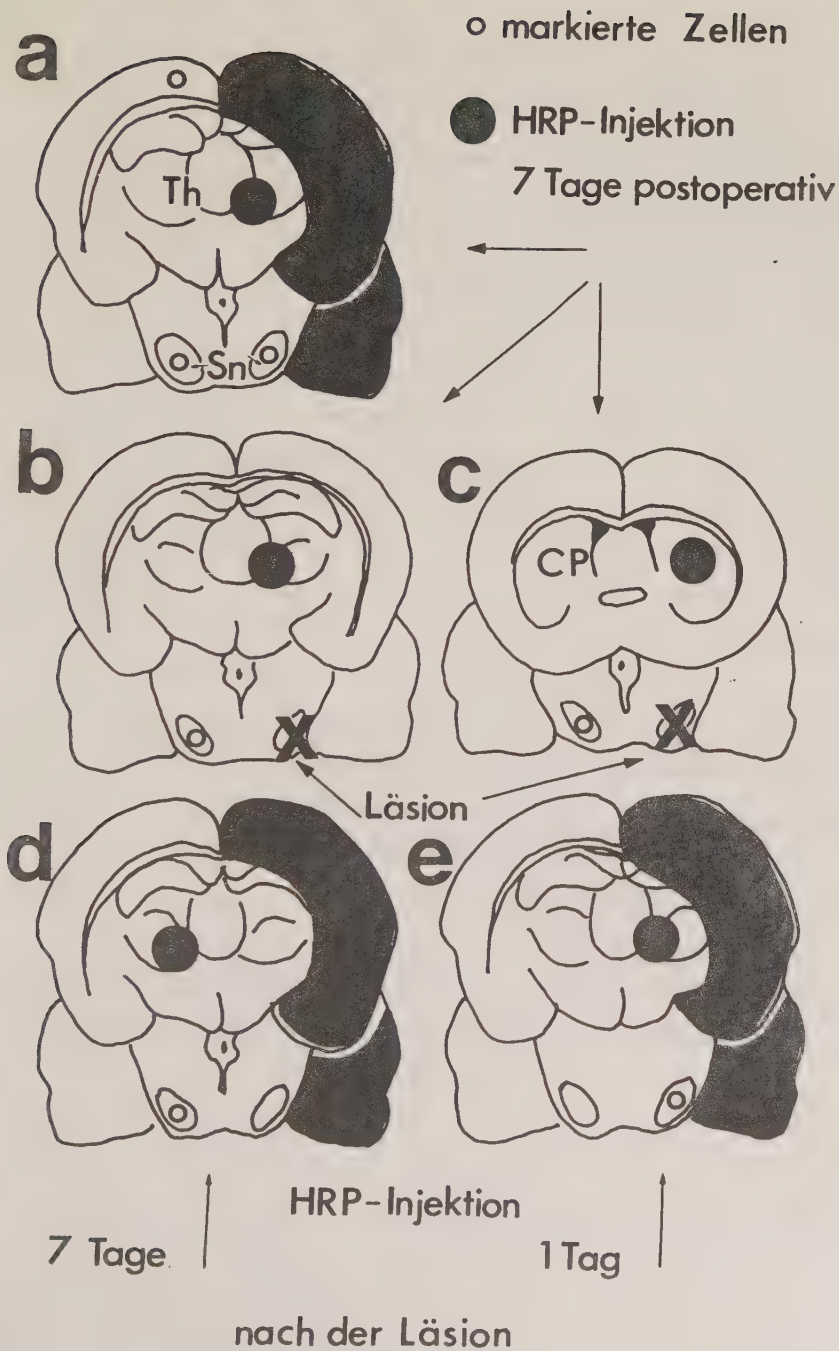


Fig. 19 Zusammenfassende Darstellung der experimentellen Vorgehensweise, die zur Identifikation interhemisphärischer nigro-thalamischer, nigro-caudater(und cortico-thalamischer) Projektionen führt. a: Injektion von Meerrettichperoxidase (HRP) in den Thalamus der Hirnhälfte, deren Telencephalon sieben Tage zuvor zerstört wurde, führt zu markierten Zellen in der Substantia nigra beider Hirnhälften(und im Cortex der Gegenseite bei jungen und bei erwachsenen Tieren); b, c: Injektion von Meerrettichperoxidase (HRP) in den Thalamus (b) oder das Caudoputamen (CP) der Hirnhälfte, deren Substantia nigra sieben Tage zuvor zerstört wurde, führt zu markierten Zellen in der kontralateralen Substantia nigra; d, e: Kontrollexperimente; d: Injektion von Meerrettichperoxidase (HRP) in den Thalamus der Hirnhälfte, die kontralateral zu der sieben Tage zuvor detelencephalisierten liegt, führt ausschließlich in der ipsilateral zur Injektion gelegenen Substantia nigra zu markierten Zellen; e: Injektion von Meerrettichperoxidase (HRP) in den Thalamus der Hemisphäre, deren Telencephalon nur einen Tag zuvor zerstört wurde, führt nur zu ipsilateral gelegenen markierten Zellen in der Substantia nigra. Abkürzungen: CP = Caudoputamen, HRP = Horseradish peroxidase (Meerrettichperoxidase), Sn = Substantia nigra, Th = Thalamus.

ipsilateral verlaufenden entspricht. Soweit es eine sieben-tägige postoperative Überlebenszeit angeht, sind folglich weder eine bestimmte Läsionsform und das damit verbundene Ausmaß an Denervierung, noch die spezifische elektrophysiologische (und neuro-chemische) Aktivierung von neuronalen Schaltkreisen, noch die spezifische Sensitivität von HRP für die Identifikation interhemisphärischer (nigro-thalamischer und nigro-caudater) Faserverbindungen ausschlaggebend. Eine Beobachtung, die jedoch in allen Fällen gemacht wurde, ist die Wiederherstellung eines symmetrischen Verhaltens innerhalb der ersten postoperativen Woche. (In Figur 19 sind die Läsionen, die HRP-Injektionsorte und kontralateral projizierende Neurone in der SN noch einmal zusammenfassend dargestellt).

Die Verlängerung der postoperativen Überlebenszeit auf 21 und auf 90 Tage liefert weitere, erste Anhaltspunkte dafür, daß funktionale Erholung und Intensivierung (durch reaktive Synaptogenese) interhemisphärischer Faserverbindungen in einem ursächlichen Zusammenhang stehen könnten.

Bei Detailprüfungen einer Lateralisierung im sensuo-motorischen Verhalten der Tiere wurde weder nach 21 noch nach 90 Tagen eine Asymmetrie festgestellt. (Das galt für KA und für 6-OHDA gleichermaßen). Zu beiden Zeiten wurde eine Abnahme in der Menge an markierten Neuronen in der intakten SN festgestellt, die nach einem 90-Tage Intervall eine signifikante Minderung (vgl. Tafel VIII) im Vergleich zur 7-Tage Gruppe erbrachte. Nach einem 21-tägigen Intervall war die Abnahme gegenüber einem 7-tägigen Intervall nicht signifikant .

Wäre die Reinnervation primär von morphologischen Variablen bestimmt gewesen (vgl. I.1) dann hätte man nach 21 bzw nach 90 Tagen eine signifikante Erhöhung in der Reinnervation des NC erwarten können und eine HRP-Markierung sollte, wenn nicht eine höhere, dann zumindest eine gleich

hohe Zuwachsrate an markierten Neuronen erbringen (vgl. Goldschmidt & Steward, 1980).

Obwohl die Tiere offenbar innerhalb kurzer Zeit erlernen ein unilaterales Defizit zu kompensieren, so ist es dennoch auch nach 90-tägigem postoperativen Intervall auslösbar. Amphetamin z.B. induziert 21 und 90 Tage nach der Läsion ipsiversives Drehverhalten. Die anfängliche Spezifität von 6-OHDA Läsionen und KA-Läsionen verliert sich über längere Zeiträume hin; ähnlich etwa wie es für die anfängliche Spezifität von 6-OHDA Läsionen gegenüber elektrolytische Läsionen nach längerem postoperativem Intervall bekannt ist (Iwamoto et al., 1976). Möglicherweise spielt eine allmähliche Änderung von Dopaminrezeptoren im Striatum (vgl. Staunton et al., 1981) dabei eine Rolle. Soweit es die beobachtete, geringe Spezifität von Apo angeht, so könnte diese nicht zuletzt darauf zurückgeführt werden, daß eine teilweise Denervierung im Striatum zu einer terminalen Arborisierung von ipsilateralen (und von kontralateralen) Faserverbindungen nichtzerstörter Projektionen führt (vgl. Ungerstedt et al., 1975).

An eine natürlicherweise bestehende Lateralisierung im nigro-striatalen System scheinen die interhemisphärischen Faserverbindungen nicht gebunden zu sein.

Es ist bekannt, daß auch gesunde Ratten eine Lateralisierung im Verhalten aufweisen können (Glick et al., 1977) Viele Tiere verwenden bevorzugt eine Pfote oder drehen sich bei einer Wendereaktion bevorzugt auf eine bestimmte Seite. Man würde bei Ratten aber eine Lateralisierung des Individuums und nicht eine Lateralisierung der Spezies erwarten, d.h. manche Tiere sollten sich bevorzugt nach links, manche bevorzugt nach rechts drehen.

Die pharmakologisch induzierte Drehreaktion ist vermutlich nicht auf eine Verstärkung einer natürlich vorhandenen Lateralisierung der Tiere zurückzuführen, denn die Tiere wurden je zur Hälfte auf der rechten oder linken Seite operiert und die pharmakologisch induzierte Asymmetrie war ipsilateral zur Läsionsseite hin gerichtet.

Man kann also weder das neurologisch verbleibende Defizit noch eine natürliche funktionale Lateralisierung als ein Korrelat für interhemisphärische, plastische Änderungen im nigro-caudaten Projektionssystem betrachten.

Nur während der ersten postoperativen Tage ist eine vermehrte Anzahl an interhemisphärisch projizierenden Neuronen nachweisbar. Während dieser Zeit lernt das Tier u.a. der läsionsinduzierten Asymmetrie im Bewegungsablauf entgegenzusteuern. Es könnte deshalb möglich sein, daß neuronale Reorganisation nach einer Gehirnläsion von der Verhaltensänderung des Tieres mitbeeinflusst wird.

Die geringe Anzahl von interhemisphärisch projizierenden Neuronen, so wie sie mit der HRP-Methode festgestellt werden kann, erlaubt bislang nur wenig differenzierte Fragestellungen. Die spontane Rotation der Tiere wurde nur in ihrem Auftreten bzw Ausbleiben mit der Anzahl interhemisphärischer Projektionen im Zusammenhang betrachtet. Quantitative Abstufungen des Verhaltensdefizits wurden bislang (noch) nicht mit plastischen Änderungen im Gehirn in Beziehung gesetzt. (Dazu werden andere neuroanatomische Untersuchungstechniken (z.B. Elektronenmikroskopie) herangezogen werden).

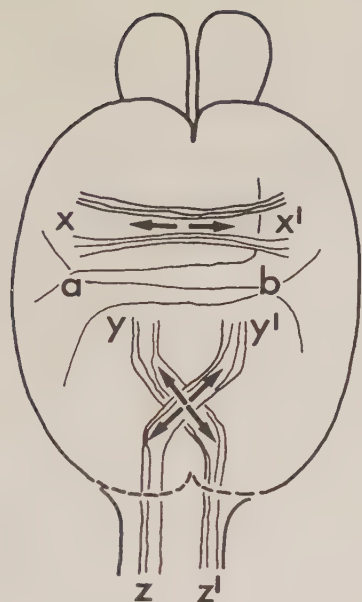
Als einen ersten, weiteren Schritt werden zur Zeit Ratten nach einer unilateralen SN-Läsion an einem spontanen Drehverhalten gehindert. Die erste Woche nach der Operation verbringen sie in einer Hängematte schwebend. Ihr spontanes Drehverhalten und interhemisphärischen nigrale Faserverbindungen werden untersucht (Morgan et al., 1982).

3. Plastizität interhemisphärischer Faserverbindungen

Die Kenntnis von interhemisphärischen Faserverbindungen ist eine wesentliche Voraussetzung dafür, wenn man eine Kompensation von Verhaltensasymmetrie(n) mit plastischen Änderungen von decussativen Faserverbindungen in Zusammenhang bringen will. Da Verhaltensänderungen (z.B. Kompensation von Rotationsverhaltens) innerhalb von Tagen nach der Läsion beobachtbar sind, kann man annehmen, daß eventuelle plastische Änderungen im Gehirn nur im Bereich der Synapse stattfinden. Für interhemisphärische Faserverbindungen bedeutet dies: Wenn sie eine Rolle bei der Kompensation von Verhaltensasymmetrien spielen sollen, dann müssen sie (in geringerer Ausprägung oder als 'silent synapses') auch vor dem Eingriff vorhanden gewesen sein.

Faserverbindungen zwischen beiden Gehirnhälften sind als Kommissuren (z.B. dem Corpus callosum oder der Commissura anterior) oder Decussationen bekannt (vgl. Figur 20), je nachdem, ob sie homotope ($x-x'$) oder heterotope ($y-z'$, $y'-z$) Gehirnstrukturen miteinander verbinden. Daneben werden immer mehr interhemisphärische Faserverbindungen ($a-b$) bekannt, deren Verlauf zwischen den Hemisphären entweder keiner der bislang bekannten Decussationen oder Kommissuren folgt oder aber, deren Verlauf innerhalb anatomisch identifizierter aber in ihrer Bedeutung bislang nicht bekannter Decussationen oder Kommissuren eingebettet ist.

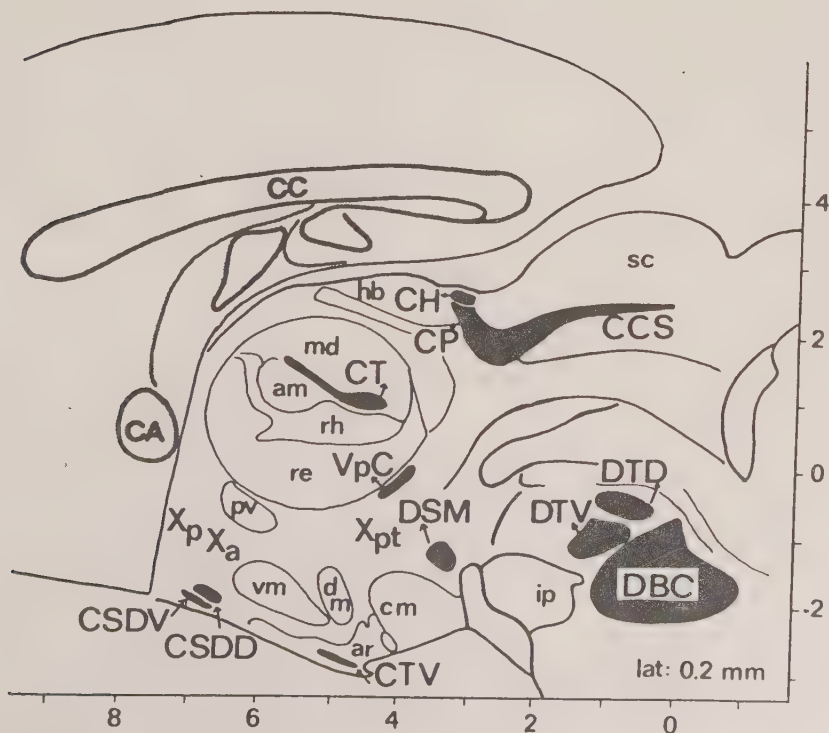
Neuere Ergebnisse z.B. zeigen, daß nigro-striatale (Fass & Butcher, 1981, Royce, 1978), nigro-colliculäre (Gerfen et al., 1982), cortico-caudate (Fallon & Ziegler, 1979; Künzle, 1978; Oka & Adams, 1980) und interstriatale (Mensah & Deadwyler, 1974) Faserverbindungen zwischen den Hemisphären nachgewiesen werden können, die nur zum Teil (z.B. die cortico-caudaten) in ihren Kreuzungsorten bekannt sind.



$x \leftrightarrow x'$ Kommissur

$y = z', y' = z$ Decussation

$a \rightarrow b$ interhemispherische
Faserverbindungen



Figur 20. Subtelencephale interhemisphärische Faserverbindungen.

Die Koordinaten entsprechen den Angaben von König und Klippel (1963) (anterior-posterior, horizontal) und Albe-Fessard et al. (1971) (lateral).

Abkürzungen:

Interhemisphärische Faserverbindungen:

CA = commissura anterior

CC = corpus callosum

CCS = commissura colliculorum superiorum

CH = commissura habenularum

CP = commissura posterior

CSDD = commissura supra-optica dorsalis, pars dorsalis

CSDV = commissura supra-optica dorsalis, pars ventralis

CT = commissura thalami

CTV = commissura tuberis ventralis

DBC = decussatio brachium conjunctivum

DSM = decussatio supra mamillaria

DTD = decussatio tegmenti dorsalis

DTV = decussatio tegmenti ventralis

VpC = nucleus ventralis, pars commissuralis

sonstige Abkürzungen:

am = nucleus anteromedialis thalami

ar = nucleus arcuatus

cm = corpora mamillaria

dm = nucleus dorsomedialis hypothalami

hb = nucleus habenularis

ip = nucleus interpeduncularis

md = nucleus medialis dorsalis thalami

pv = nucleus paraventricularis hypothalami

re = nucleus reuniens thalami

rh = nucleus rhomboideus thalami

sc = colliculi superiores

vm = nucleus ventromedialis hypothalami

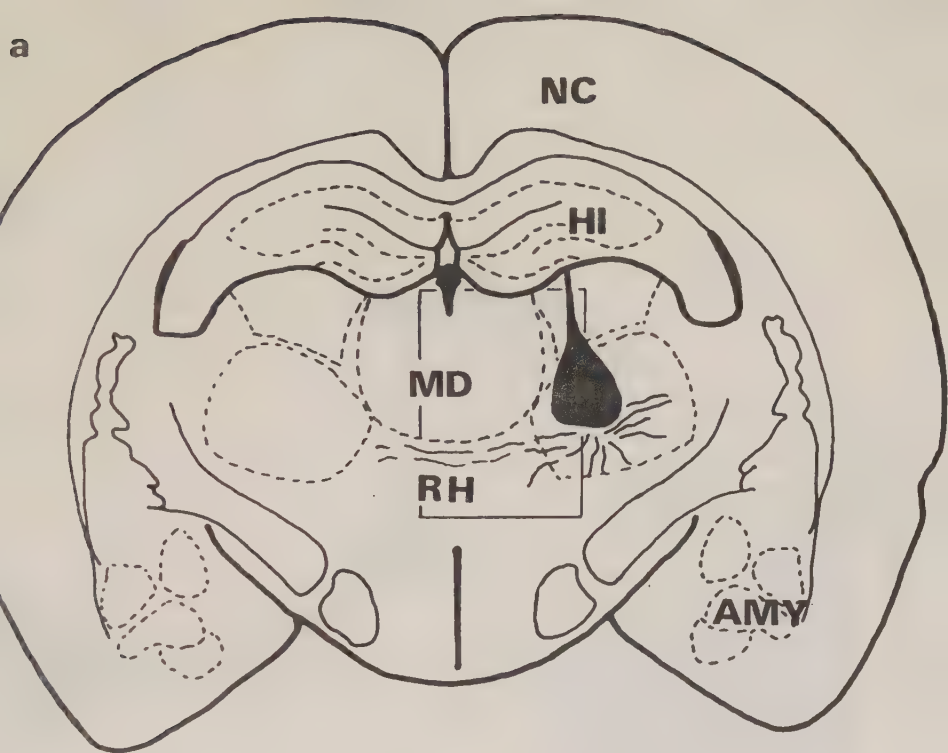
Xa, Xp, Xpt: deszendierende Faserverbindungen des MFB auf Höhe des anterioren (Xa) und posterioren (Xp) Hypothalamus und der area praeroptica (Xpt).

a) Möglicher Verlauf interhemisphärischer nigraler Projektionen

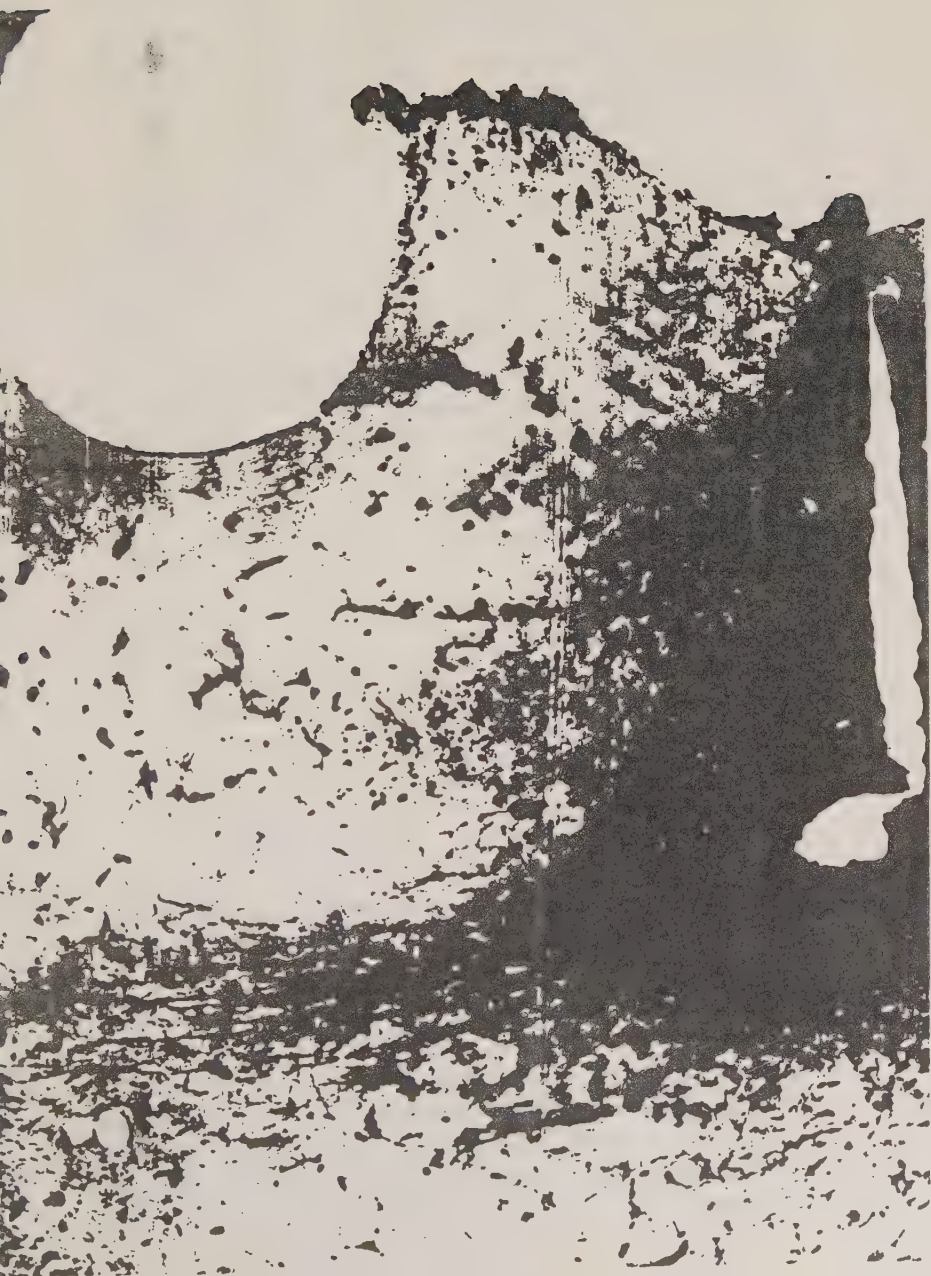
Kontralateral verlaufende nigro-thalamische Projektionen, so wie sie bei Tieren mit unilateralen massiven Läsionen und bei Tieren mit unilateraler Läsion in der SN (Pritzel & Huston, 1981a,b) identifiziert wurden, wurden erst in jüngster Zeit (nach der Durchführung der eigenen Experimente) auch beim intakten, adulten Tier entdeckt (Gerfen et al., 1982).

Diese Befunde stützen die eigenen Annahmen, daß nämlich die identifizierten interhemisphärischen nigro-thalamischen Projektionen auch beim intakten Tier in geringer Ausprägung vorhanden sein müssen.

In einer Pilotstudie wurde der Verlauf solch interhemisphärischer nigraler Projektionen untersucht, und zwar, indem bei adulten Ratten HRP kristallin in den VM (oder den NC) einer Hemisphäre implantiert wurde (entsprechend der Methode von Mori et al., 1981)) (Pritzel, 1982, unveröffentlichte Ergebnisse, Sarter et al., 1982). Diese Art der Implantation sicherte eine allmähliche Diffusion der Meerrettichperoxidase am Injektionsort, ohne daß eine Diffusion entlang des Injektionstraktes - und damit auch auf Höhe telencephaler Kommissuren - möglich war. Die Glaspipette blieb bis zur Perfusion des Tieres 24 Stunden nach der Implantation im Gehirn. Nach der histochemischen Aufbereitung des perfundierten und geschnittenen (40 Mikra, Frontalschnitte) Gehirns (nach Mesulam, 1978) waren deutlich markierte Axone zu erkennen, die auf Höhe der 'thalamischen Kommissur' (zwischen dem medialen Thalamuskern und dem Nucleus rhomboideus) die Hemisphären kreuzen (siehe Figur 21). Diese Fasern stellen kein 'Bündel' dar, sondern schieben sich zwischen die Neurone des medialen Thalamus. Daß sie zu einer 'Kommissur' gehören, ist nicht sehr wahrscheinlich, da im VM der dem Injektionsort gegenüberliegenden Hemisphäre keine markierten Perikarya entdeckt werden konnten. Zwischen anterogradem und retrogradem Transport konnte allerdings nicht unterschieden werden. Das heißt, ob die markierten Axone Afferenzen oder Efferenzen des VM kennzeichneten, war nicht feststellbar.



Figur 21. Interhemisphärische Faserverbindungen im Thalamus. Nach einer Injektion von HRP in den VM des Thalamus kann man interthalamische Faserverbindungen ventral des medialen Thalamus (MD) und dorsal des Nucleus rhomboideus (RH) identifizieren. Diese Faserverbindung ist als thalamische Kommissur bekannt (siehe Atlas von König & Klippel, 1963). Sonstige Abkürzungen: AMY: Strukturen der Amygdala, HI: Hippocampale Formation; NC: Neocortex. Der Frontalschnitt entspricht den anterior-posterior-Koordinaten von + 4.2 nach König und Klippel (1963).
a: Schemazeichnung; b: Ausschnittphoto des in a markierten Gebietes.



Es scheint aber durchaus möglich, daß interhemisphärische nigro-thalamische Projektionen an dieser Stelle den Thalamus kreuzen, denn bei den ausgewerteten fünf Gehirnen konnte (unter ca. 150 Schnitten) keine andere als die interthalamische Faserverbindung identifiziert werden, die zwischen SN und VM gelegen ist.

Interhemisphärische nigro-caudate Projektionen wurden ebenfalls im Thalamus vermutet. Ein Hinweis dazu leitet sich aus dem Experiment von Fass und Butcher (1981) her. Die Autoren fanden, daß eine Durchtrennung des Corpus callosum die Entdeckung von interhemisphärischen nigro-caudaten Projektionen nicht verhindern kann. Die inter-striatale Faserverbindung auf Höhe des ventralen Teiles des Corpus callosum (Mensah & Deadwyler, 1974) schien deshalb vermutlich nicht (alleinige) Route zwischen den Basalganglien beider Hemisphären. Einen zweiten Hinweis boten die experimentellen Ergebnisse von Leviet und Mitarbeitern (1981). Die Autoren prüften den Einfluß von unilateraler sensorischer Reizung auf die Dopaminausschüttung im nigro-striatalen System beider Hemisphären. Sie fanden, daß nur eine Transsektion der Massa intermedia eine reziproke Regulation der beiden nigro-striatalen Systeme unterbinden konnte.

Von diesen Befunden ausgehend wurden Tiere mit einer unilateralen HRP-Injektion im NC auf mögliche interthalamische Faserverbindungen untersucht.

Die bisherigen Daten ergaben (Sarter et al., 1982), daß Fasern auf Höhe der thalamischen Kommissur und des inferioren thalamischen Pedunkels (vgl. Millhouse, 1969) kreuzen; ebenso im ventralen Thalamusbereich, einem Gebiet, das etwa dem des Nucleus ventralis, pars commissuralis (vgl. Figur 20) bei Karnivoren (Rioch, 1931) entsprechen könnte. Es ist jedoch nicht gesichert, daß die markierten Axone tatsächlich von Neuronen aus der SN stammen, denn andere Nuclei, z.B. der Nucleus raphé dorsalis, haben auch Neurone, die zum NC der kontralateral gelegenen Hemisphäre projizieren. Andere, als im Thalamus kreuzende,

Projektionen (zwischen anterior-posterior Koordinaten von SN und NC) wurden allerdings auch hier nicht identifiziert.

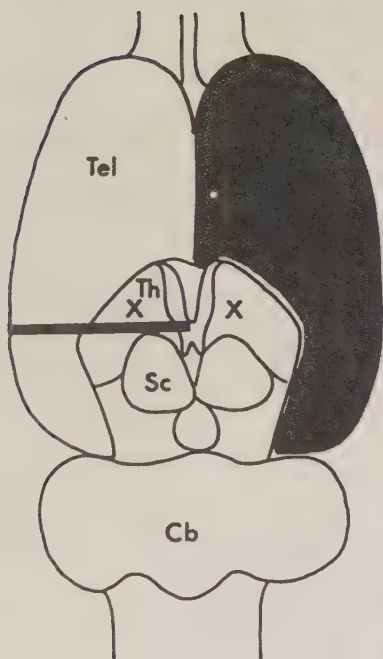
b) Funktionsübertragung durch interhemisphärische Fasern

Über die funktionale Bedeutung interdiencephaler Faserverbindung ist kaum etwas bekannt. Es wird deswegen (Pritzel et al., 1982b) welches Aufschlüsse über die mögliche funktionale Bedeutung interdiencephaler Faserverbindungen erlaubt.

In der Untersuchung ging es um den Nachweis von erfolgreichem Selbstreizverhalten von Ratten, denen Reizelektroden bilateral in das Gebiet des 'lateralen Hypothalamus - mediales Vorderhirnbündel' (LH-MFB) implantiert worden waren. Die Tiere waren zuvor unilateral detelencephalisiert worden und die intakt gebliebene Gehirnhälfte war durch einen transversalen präcolliculären Schnitt vom Mesencephalon isoliert worden. Dieses Präparat ist in nachstehender Figur 22 dargestellt.

Das Selbstreizverhalten der Tiere wurde durch Hebeldruckreaktionen in der Skinnerbox gemessen. Jeder Druck löste eine Impulsserie (0.1-0.5 sec, 50 Hz, Sinusreize, 20-80 μ A rms.) aus, die durch eine der beiden Elektroden übertragen wurde.

Wie die Selbstreizrate zeigt, die als Beispiel in Figur 23 abgebildet ist, bleibt (siehe Figur 23 a) vor und nach einer unilateralen Transsektion die Reizrate konstant, die durch Reizung im LH-MFB der detelencephalisierten Hemisphäre erreicht wird. Auch die Reizelektrode im (präcolliculär) isolierten Hypothalamus (siehe Figur 23 b) bleibt nach dem Schnitt 'aktiv'. Das heißt, für das Tier in der Skinnerbox wirkt eine intrakraniale Reizung in diesem LH-MFB Gebiet der isolierten Hemisphäre weiterhin als Verstärkung zur Ausführung von Hebeldruckreaktionen.



Figur 22: Unilaterale Detelencephalisierung und unilaterale Isolation der intakt gebliebenen Hemisphäre durch einen transversalen Schnitt anterior der Colliculi. Links: Schemazeichnung. Die Durchtrennung (Balken) der nichtzerstörten Hemisphäre ist eingezeichnet. Die Position der Elektroden im LH-MFB ist jeweils durch ein X markiert. Die abgetragene Hemisphäre ist durch die graue Fläche symbolisiert. Abkürzungen: Tel: Telencephalon; Th: Thalamus; Sc: Colliculus superior; Cb: Cerebellum. Rechts: Das obere Bild zeigt die Dorsalansicht eines Präparates. Im unteren Bild ist im Vergleich dazu eine Dorsalansicht eines intakten Rattengehirnes wiedergegeben.

Selbstreizrate $\begin{matrix} \text{VOR} \\ \text{NACH} \end{matrix}$ unilateraler Transsektion

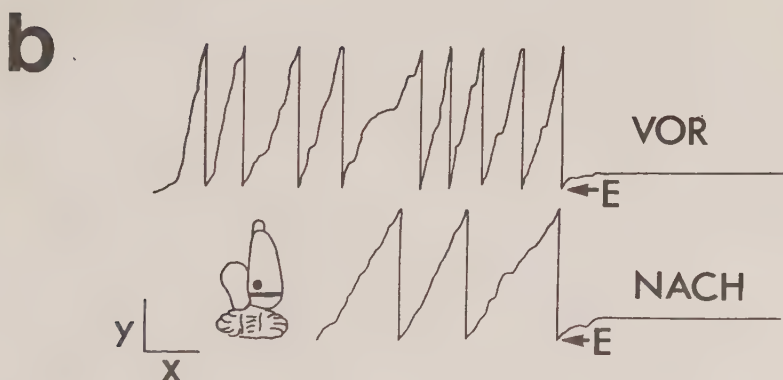
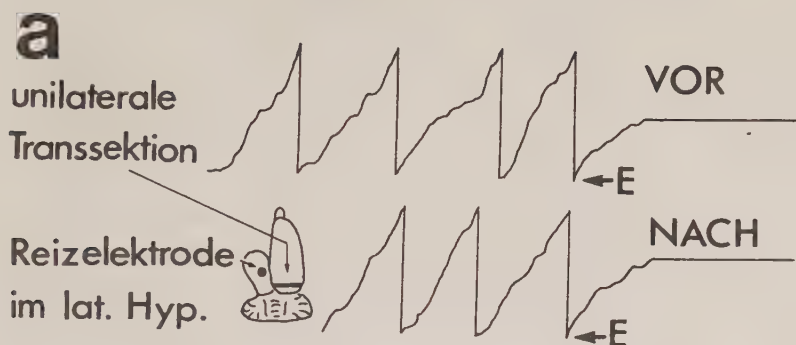


Fig.23 . Selbstreizrate einer unilateral detelencephalisierten Ratte vor und nach zusätzlicher unilateraler Transsektion der intakten Hemisphäre. a: Werte für die im lateralen Hypothalamus (lat. Hyp.) der detelencephalisierten Hemisphäre implantierten Elektrode; b: Werte für die im lateralen Hypothalamus der transversal durchtrennten Hemisphäre implantierten Elektrode. E = Beginn der Extinktionsphase, y = 100 Hebeldruckreaktionen, x = 10 Minuten.

Ein interhemisphärisches Fasersystem, welches die isolierte, aber ansonsten intakte, Hemisphäre mit der telencephalisierten Seite des Gehirnes verbindet, und die Information über belohnend wirkende Selbstreizung übertragen kann, muß im Diencephalon liegen.

Durch HRP-Markierung konnte gezeigt werden (Pritzel et al., 1982b), daß als mögliches Fasersystem zwischen den beiden Reizorten im Hypothalamus die Commissura thalami in Frage kommt (vgl. Fig. 24). Um interhemisphärische Faserverbindungen nachzuweisen, wurde beim telencephalisierten Tier HRP unilateral in den LH-MFB injiziert. (Die Abtragung des Telencephalons sollte sicherstellen, daß nur subtelencephale Fasersysteme in die HRP-Markierung einbezogen werden konnten). Vom perfundierten Gehirn wurden Horizontalschnitte (40 Mikra) angefertigt. Nachdem die Schnitte histochemisch aufbereitet worden waren, wurde der Faserverlauf markierte Axone verfolgt und dabei die Commissura thalami als Kreuzungs-ort identifiziert.

Sie ist also möglicherweise der Ort interhemisphärischer Informationsübertragung nigro-thalamischer, nigro-caudater und hypothalamo - diencephaler(oder hypothalamo-mesencephaler) Projektionen und bei der interhemisphärischen Übertragung von belohnender Reizung im LH-MFB spielt sie sehr wahrscheinlich eine Rolle.

Das Kerngebiet selbst, in dessen unmittelbarer Nähe die 'Kommissur' durch die Thalami zieht, ist multimodal. Es steht mit dem medialen Vorderhirnbündel und der Retikulärformation in direkter, elektrophysiologisch (Brodal & Rossi, 1955) und anatomisch (Millhouse, 1969; Scheibel & Scheibel, 1955) nachweisbarer Interaktion. Der Befund, daß die SN sowohl mit dem Hypothalamus der kontralateralen Hemisphäre (Gerfen et al., 1982; Pritzel & Huston, 1981b,) und mit dem NC (Fass & Butcher, 1981) der gegenüber liegenden Hemisphäre verbunden ist, läßt vermuten, daß auf der Höhe der thalamischen 'Kommissur' auch Diskussionen bestehen.

Abkürzungen:

Caudate/Putamen: Caudo-putamen;

Injection site: Injektionsort;

Thalamic rad: Radiatio thalami;

Comm.thal : Commissura thalami;

Nucl. med. septi: Nucleus medialis septi.

Comm. anterior: Commissura anterior;

Thalamic midline-nuclei: mediale Kerne des Thalamus

ventral thalamus : ventrale Teil des Thalamus.

Fasc. retroflex: Fasciculus retroflexus,

Med. Lemniscus: Lemniscus medialis;

Nucl. acc. septi: Nucleus accumbens septi;

Post Hypothal.: Hypothalamus posterior;

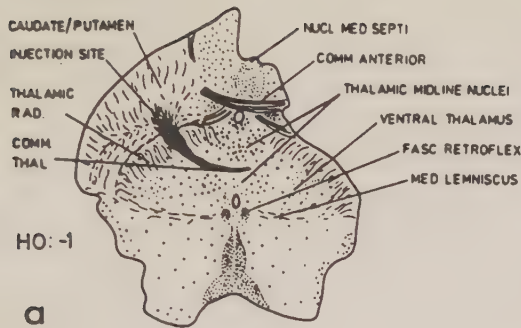
Dorsomedial hypothal: dorsomedialer Teil des Hypothalamus

V : Ventrikel;

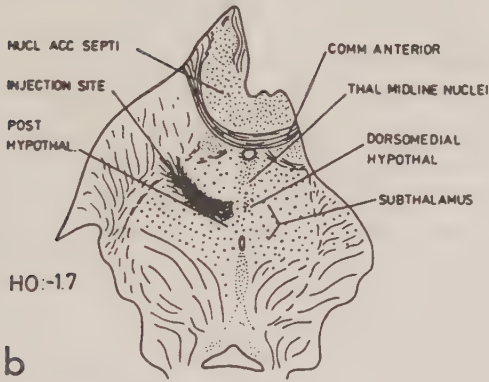
ant. Hypothal.: Hypothalamus anterior;

post. Hypothal: Hypothalamus posterior;

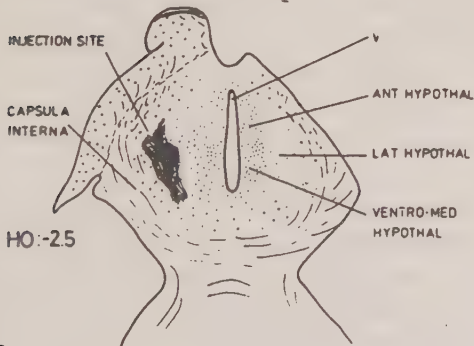
ventro.-med. Hypothal.: ventromedialer Teil des Hypothalamus.



a



b



c

Figur 24: Horizontalschnitte eines Präparates zur Identifikation interhemisphärischer Faserverbindungen des LH-MFB. Die Zahlenangaben beziehen sich auf die Schnitthöhe ventral zur Interaurallinie (in Millimeter). Die Faserverbindungen kreuzen 1mm ventral der Interaurallinie (a). Das entspricht den Koordinaten der Commissura thalami. Der Injektionsort(c) und ein Schnitt zwischen Injektionsort und Kreuzungsort (b) sind angegeben.

Zusammenfassend kann man bezüglich der Rolle interhemisphärischer Faserverbindungen festhalten, daß diese, obwohl ihre Bedeutung bislang kaum bekannt war, bei der Informationsübertragung komplexer Verhaltensweisen eine Rolle spielen können, sonst hätte man nicht erwarten können, daß Selbstreizung durch eine Elektrode im LH-MFB der unilateral (präcolliculär) isolierten Hemisphäre aufrecht erhalten werden kann.

Diese Ergebnisse erlauben die Annahme, daß interhemisphärische Faserverbindungen im Diencephalon auch weitere komplexe Verhaltensweisen übertragen könnten; z.B. diejenigen, die mit der Kompensation der asymmetrischen neuronalen Kontrolle des Verhaltens zusammenhängen. Das im vorliegenden Falle gemessene Drehverhalten der Tiere ist dabei nur ein Aspekt unter vielen. Es ist umfassend belegt, daß die sensuomotorischen unilateralen Ausfälle nach Läsionen der SN sehr vielfältig sind (vgl. Marshall & Richardson, 1974; Marshall & Gotthelf, 1979; Marshall et al., 1976, 1977 ; Ungerstedt, 1971 c). Daß der 'morphologische Schaden' jedoch, der durch die Läsion entstanden ist, durch interhemisphärische Faserverbindung in (irgend-)einer Weise ausgeglichen wird, ist nicht anzunehmen. Zum einen machen diese Faserverbindungen nur einen Bruchteil der zerstörten aus, zum anderen kann man eine interhemisphärische Interaktion nicht als 'Ersatz' für zerstörte ipsilateral verlaufende Faserverbindungen ansehen.

Man kann aber annehmen, daß diese interhemisphärischen Faserverbindungen zur erhöhten Informationsweiterleitung über das unilaterale Defizit beitragen. So gesehen wären morphologische Änderungen ein strukturelles Korrelat der bereits bekannten elektrophysiologischen (vgl. Hull et al., 1974; Levine et al, 1974)

und neurochemischen Änderungen (Nieoullon et al., 1977, 1978; Andersson et al., 1980), wie sie zwischen der intakten SN und dem NC der kontralateralen Hemisphäre und zwischen den Caudati beider Hemisphären (nach unilateraler SN-Läsion) beschrieben werden.

Neurochemische und elektrophysiologische Änderungen in der interhemisphärischen Signalübertragung zwischen SN und sind auch nicht an eine unilaterale Gehirnläsion gebunden. Man findet sie ebenso nach einer unilateralen Stimulation der Extremitäten (Leviel et al., 1981).

Darüberhinaus ist auch von anderen Nuclei bekannt, z.B. dem Nucleus ruber, daß ein unilateraler peripherer Eingriff in das Nervensystem zu einer Änderung in der Entladungsfrequenz von Neuronen im Nucleus ruber führt (Tsukahara et al., 1982; Fujito et al., 1982), die mit der ebenfalls beobachteten plastischen Änderung ein- treffender Faserverbindungen (Nakamura et al., 1974; Tsukahara et al., 1976) einhergehen könnte.

Erste eigene Befunde über plastische Änderungen im nigro-thalamischen Projektionssystem nach unilateraler Durchtrennung der Nervenfasern des Vorder- und des Hinterbeines bei adulten Ratten (Sabel et al., 1982) haben ergeben, daß die SN der Hemisphäre, die den gelähmten Extremitäten gegenüberliegt, keine Projektionen zum VM der kontralateralen Hemisphäre zeigt, und daß die SN der Gehirnhälfte, die der intakten Körper- seite gegenüberliegt, diese interhemisphärischen Faser- verbindungen zum VM aufweist.

Aus der Sicht morphologischer Korrelate des Lernens her betrachtet, kann man annehmen, daß eine funktionale Kompensation einer Verhaltensasymmetrie Lernerfahrung involviert, die auch in plastischen Änderungen im Gehirn nachweisbar ist, ähnlich wie es im Teil I.2. dieser Arbeit für verschiedene Beispiele von Lernaufgaben dargestellt wurde. Unilaterale Gehirnläsionen könnten Auslöser für

eine solche Verhaltensänderung sein. Vom Standpunkt des Lernverhaltens her betrachtet ist auch denkbar, daß periphere Eingriffe in das Nervensystem ebenso auslösendes Moment für Verhaltensanpassung an das Defizit sein können, wie Eingriffe in das zentrale Nervensystem. Die bisherigen Befunde sprechen zumindest dafür, daß plastische Änderungen im nigro-thalamischen (und nigro-caudaten) Projektionssystem sowohl nach Eingriffen in das Gehirn als auch nach peripheren Eingriffen zu beobachten sind, und zwar dann, wenn die Tiere ihre Asymmetrie in der Körperhaltung ausgeglichen haben. Aus den Ergebnissen mit postoperativen Überlebenszeiten von Null bzw. 90 Tagen wird auch deutlich, daß die Läsion per se für die Identifikation interhemisphärisch projizierender Neurone nicht allein ausschlaggebend ist. Die Beobachtung, daß die Identifikation interhemisphärisch projizierender Neurone mit der funktionalen Kompensation des Defizites zusammen fällt, deutet darauf hin, daß die Verhaltensänderung, (die durch die Läsion bedingt ist), dabei eine Rolle spielen könnte.

III. Zusammenfassung und Schlußfolgerungen

Hirnläsionen bei jungen und adulten Säugetieren bedingen in der Regel plastische Änderungen in Verhalten und Zentralnervensystem. In dieser Arbeit wurde der Frage nachgegangen, inwieweit neuronale Reorganisationen und Verhaltensänderungen und -anpassungen nach Hirnläsionen in Zusammenhang stehen können.

Die Untersuchungen wurden an Ratten durchgeführt. Die angewandten Techniken umfassen Verhaltensbeobachtung und Verhaltenstraining, mechanische und chemische Läsionen, die Injektion von Meerrettichperoxidase und weiterer Markierungssubstanzen zur Feststellung von Verbindungen zwischen Neuronen und die mikroskopische Analyse der Gehirne.

Die Arbeit gliedert sich in zwei Teile. Im ersten, theoretischen Teil werden Voraussetzungen, Möglichkeiten und Grenzen plastischer Änderungen im Gehirn aufgezeigt. Diese Beschreibung umfaßt Läsions- und verhaltensinduzierte plastische Änderungen im Nervensystem junger und adulter Säuger. Im zweiten Teil werden die Ergebnisse einer Reihe von Experimenten dargestellt und interpretiert. Diese Experimente zeigen, daß bei Tieren mit unilateralen massiven oder fokalen Gehirnläsionen interhemisphärische nigro-thalamische und nigro-caudate Projektionen nachweisbar sind, die beim gesunden Tier nicht, oder nur in geringerem Umfange, bekannt sind. Die identifizierten Neurone könnten auf Grund einer reaktiven Synaptogenese von wenigen interhemisphärischen Kontakten (durch eine vermehrte Aufnahme von Meerrettichperoxidase) erkennbar geworden sein. Läsionsbedingte Artefakte, die das Sichtbarwerden interhemisphärisch projizierender Neurone erklären könnten, wurden in Kontrollexperimenten ausgeschlossen.

Interhemisphärische Faserverbindungen der Substantia nigra zum ventromedialen Thalamus oder zum Nucleus caudatus sind - unabhängig von Art und Ausmaß der Läsion -

etwa eine Woche nach dem operativen Eingriff zu erkennen. Dieser Zeitraum entspricht dem, den das Tier benötigt, um die läsionsinduzierte Verhaltensasymmetrie - gemessen als Rotation - auszugleichen.

Die zeitliche Konvergenz von funktionaler Kompensation der Asymmetrie einerseits und dem Nachweis von interhemisphärischen Faserverbindungen andererseits könnte bedeuten, daß die interhemisphärischen Faserverbindungen mit der funktionalen Kompensation (und nicht primär der läsionsinduzierten Deafferenzierung des Injektionsortes) korreliert sind. Dafür sprechen, daß nicht die Läsionsgröße (unilaterale Detelencephalisierung versus Substantia nigra - Läsion) oder die spezifische Art des Eingriffes (6-OHDA- versus Kainsäureinjektion) und nicht das Alter der Versuchstiere (neugeborene versus adulte Ratten) für die Identifikation interhemisphärischer Faserverbindungen bestimmend sind, sondern der Zeitraum, in dem das Tier die läsionsinduzierte Asymmetrie im Verhalten auszugleichen lernt. Das geschah jeweils innerhalb der ersten postoperativen Tage.

Bei jungen gegenüber adulten Tieren und bei massiven gegenüber fokalen Läsionen wäre nach morphologischen Gesichtspunkten zu urteilen (siehe Teil I) im ersten Falle eine jeweils stärker ausgeprägte Plastizität interhemisphärischer Faserverbindungen zu erwarten gewesen.

Wäre die neurologisch meßbare Lateralisierung im Verhalten oder eine natürliche Lateralisierung im nigrostriatalen System ausschlaggebend für die Identifikation interhemisphärisch projizierender Neurone gewesen, so hätte man interhemisphärische Faserverbindungen erwarten können, die mit der Drehrichtung in Zusammenhang stehen.

Unilaterale Gehirnläsionen (wie z.B. eine einseitige Läsion der Substantia nigra) können somit ein angemessenes Modell sein, um Verhaltensänderungen auszulösen, die dem unmittelbar postoperativ feststellbaren Defizit (z.B. Rotationsverhalten) entgegenwirken. Dadurch stellen sie ein adäquates Modell dar, um mögliche morphologische Korrelate der Verhaltensänderung zu untersuchen. Hierdurch wird

es möglich, morphologische und Verhaltensänderungen im Zusammenhang zu erforschen. Auf diese Weise kann man untersuchen, inwieweit eine Beschleunigung oder Verzögerung der funktionalen Kompensation in plastischen Änderungen im Gehirn einen Niederschlag findet und man kann jede der bilateral angelegten Gehirnstrukturen durch eine einseitige Zerstörung im intraindividuellen Vergleich auf plastische Änderungen hin studieren.

Die geschilderten Experimente lassen am Beispiel des Zentralnervensystems der Ratte sichtbar werden (oder es zumindest als in hohem Maße wahrscheinlich erscheinen), daß das Nervensystem von Säugetieren auch nach der Geburt noch zu umfassenden morphologischen Änderungen und Anpassungen in der Lage ist, wenn ein Teil seiner Strukturen geschädigt wurde. Das Auftreten dieser Änderungen konnte sowohl auf der Verhaltensebene als auch auf dem Niveau der einzelnen Nervenzelle aufgedeckt werden.

IV. Literaturverzeichnis

- Ajmone-Marsan, C. The thalamus. Data on its functional anatomy and on some aspects of thalamo-cortical integration. Archives Italiennes de Biologie, 1965, 103, 847-882.
- Albe-Fessard, D., Stutinsky, F., & Libouban, S. Atlas stéréotaxic du diencephalon du rat blanc. Edition de centre national de la recherche scientifique (second edition). Paris, 1971.
- Anderson, K., Schwarz, R., & Fuxe, K. Compensatory bilateral changes in dopamine turnover after striatal kainic acid lesions. Nature, 1980, 283, 94-96.
- Barron, K.D., Means, E.D., & Larsen, E. Ultrastructure of retrograde degeneration in thalamus of rat. I. Neuronal somata and dendrites. Journal of Neuro-pathology and Experimental Neurology, 1973, 32, 218-244.
- Beckstead, R.M., Domesick, V., & Nauta, W.J.H. Efferent connections of the substantia nigra and VTA in the rat. Brain Research, 1979, 175, 191-217.
- Bentivoglio, M., Van der Kooy, D., & Kuypers, H.G.J.M. The organization of the efferent projections to the substantia nigra in the rat. A retrograde fluorescent double labeling study. Brain Research, 1979, 174, 1-17.
- Bernstein, J.J., & Bernstein, M.E. Neuronal alteration and reinnervation following axonal regeneration and sprouting in mammalian spinal cord. In J.J. Bernstein, & D.G. Goodman (Eds.), Neuromorphological plasticity. Basel: Karger, 1973.
- Bisby, M.A. Changes in the composition of labeled protein transported in motor axons during their regeneration. Journal of Neurobiology, 1980, 11, 435-445.
- Björklund, A., & Stenevi, U. Regeneration of monoaminergic and cholinergic neurons in the mammalian central nervous system. Physiological Reviews, 1979, 59, 62-100.
- Bjursten, L.M., Norrsell, K., & Norrsell, U. Behavioural repertory of cats without cerebral cortex from infancy. Experimental Brain Research, 1976, 25, 115-130.
- Brodal, A., & Rossi, G.F. Ascending fibers in brain stem reticular formation of cat. Archives of Neurology and Psychiatry, 1955, 74, 68-87.

- Bromiley, R.B. Conditioned responses in a dog after removal of neocortex. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 1948, 41, 102-110. (a)
- Bromiley, R.B. The development of conditioned responses in cats after unilateral decortication. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 1948, 41, 155-164. (b)
- Brust-Carmona, H., Portes, L.J., & Mascher, J. Instrumental inhibitory conditioning in cats. I. Effects of neodecortication. Boletín de Estudios Medicos y Biologicos (Mexico), 1971, 27, 1-8.
- Buell, S.J., & Coleman, P.D. Dendritic growth in the aged human brain and failure of growth in senile dementia. Science, 1979, 206, 854-956.
- Cajal, S. Ramon Y. Histologie du système nerveux des l'homme et des vertébrés. (Vol. I). Paris: Malone, 1909.
- Caminiti, R., & Innocenti, G.M. The postnatal development of somatosensory callosal connections after partial lesions of somatosensory areas. Experimental Brain Research, 1981, 42, 53-62.
- Cannon, W.B., & Rosenblueth, A. The supersensitivity of denervated structures. New York: Macmillan, 1949.
- Chambers, W.W., Liu, C.N., & McCouch, G.P. Anatomical and physiological correlates of plasticity in the central nervous system. Brain, Behavior and Evolution, 1973, 8, 5-26.
- Chan-Palay, V. Neuronal plasticity in the cerebellar cortex and lateral nucleus. Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte, 1973, 142, 23-35.
- Chow, K.L., Baumbach, H.D., & Lawson, R. Callosal projections of the striate cortex in the neonatal rabbit. Experimental Brain Research, 1981, 42, 122-126.
- Clemente, C.D. Regeneration in the vertebrate central nervous system. International Review of Neurobiology, 1964, 8, 257-301.
- Colwell, S.A. Thalamo-cortical corticothalamic reciprocity: a combined anterograde-retrograde tracer technique. Brain Research, 1975, 92, 443-449.

- Combs, C.W. Fiber and cell degeneration in the albino rat after hemidecortication. Journal of Comparative Neurology, 1949, 90, 373-401.
- Cotman, C.W., & Lynch, G.S. Reactive synaptogenesis in the adult nervous system: The effects of partial deafferentation on new synapse formation. In S.H. Barondes (Ed.), Neuronal recognition. London: Chapman, & Hall, 1977.
- Cotman, C.W., & Nadler, J.V. Reactive synaptogenesis in the hippocampus. In C.W. Cotman (Ed.), Neuronal plasticity. New York: Raven Press, 1978.
- Cowan, W.M. Anterograde and retrograde transneuronal degeneration in the central and peripheral nervous system. IN W.J.H. Nauta, & S.O.E. Ebbeson (Eds.), Contemporary research methods in neuroanatomy. Berlin: Springer, 1970.
- Cowan, W.M., & Cuénod, M. (Eds.), The use of axonal transport for studies of neuronal connectivity. Amsterdam: Elsevier, 1975.
- Culler, E.A., & Mettler, F.A. Conditioned behavior in a decorticate dog. Journal of Comparative Psychology, 1934, 18, 291-303.
- Cupp, C.J., & Uemura, E. Age-related changes in prefrontal cortex of macaca mulatta: quantitative analysis of dendritic branching patterns. Experimental Neurology, 1980, 38, 143-163.
- De la Torre, J.C. An improved approach to histofluorescence using the SPG method for tissue monoamines. Journal of Neuroscience Methods, 1980, 3, 1-5.
- Devor, M., & Schneider, G.E. Neuroanatomical plasticity: the principle of conservation of total axonal arborization. In F. Vital-Durand, & M. Jeannerod (Eds.), Aspects of neuronal plasticity (Vol. 43). Paris: INSERM, 1975.
- Di Chiara, G., Porceddu, M.L., Morelli, M., Wulas, M.L., & Gessa, G.L. Substantia nigra as an output station for striatal dopaminergic responses: role of a GABA-mediated inhibition of pars reticulata neurons. Archives of Pharmacology, 1979, 306, 153-159.
- Donaldson, L., Hand, P.J., & Morrison, A.R. Cortico-thalamic relationship in the rat. Experimental Neurology, 1975, 47, 448-458.

- Dray, A. The striatum and substantia nigra: a commentary on their relationships. Neuroscience, 1979, 4, 1407-1439.
- Dresel, V. Die Funktionen eines Großhirn- und striatumlosen Hundes. Klinische Wochenschrift, 1924, 49, 2231-2233.
- Droz, B. Renewal of synaptic proteins. Brain Research, 1973, 62, 383-394.
- Eccles, J.C. Possible ways in which synaptic mechanisms participate in learning, remembering and forgetting. In P.D. Kimble (Ed.), The anatomy of memory. Palo Alto, Calif.: Science, & Behavior Books, 1965.
- Eccles, J.C. The plasticity of the mammalian central nervous system with special reference to new growth in response to lesion. Naturwissenschaften, 1976, 63, 8-15.
- Ellis, N.R. Aberrant development in infancy. Human and animal studies. Hillsdale, New York: Lawrence Erlbaum, 1975.
- Fallon, J.H., & Ziegler, B.T.S. The crossed cortico-caudate projection in the rhesus monkey. Neuroscience Letters, 1979, 15, 29-32.
- Fando, J.L., Salinas, M., & Wasterlain, C.G. Age-dependent changes in brain protein synthesis in the rat. Neurochemical Research, 1980, 5, 373-383.
- Fass, B., & Butcher, L.L. Evidence for a crossed nigro-striatal pathway in rats. Neuroscience Letters, 1981, 22, 109-113.
- Faull, R.C.M., & Mehler, W.R. The cells of origin of nigro-tectal, nigrothalamic and nigrostriatal projections in the rat. Neuroscience, 1978, 3, 989-1002.
- Fernandez, H.L., Singer, P.A., & Mehler, S. Retrograde axonal transport mediates the onset of regenerative changes in the hypoglossal nucleus. Neuroscience Letters, 1981, 25, 7-11.
- Finlay, B.L., Schneps, S.E., & Schneider, S.E. Orderly compression of the retinotectal projections following partial tectal ablation in the newborn hamster. Nature, 1979, 280, 153-155.
- Fujito, Y., Tsukahara, N., Oda, Y., & Yoshida, M. Formation of functional synapses in the adult cat red nucleus from the cerebrum following cross-innervation of forelimb flexor and extensor nerves. II. Analysis of newly appeared synaptic potentials. Experimental Brain Research, 1982, 45, 13-18.

- Gall, C., Lynch, C. Fiber architecture of the dentate gyrus following ablation of the entorhinal cortex of rats of different ages: evidence for two forms of axon sprouting in the immature brain. Neuroscience, 1981, 6, 903-910.
- Gall, C., McWilliams, R., & Lynch, G. Accelerated rates synaptogenesis by sprouting afferents in the immature hippocampal formation. Journal of Comparative Neurology, 1980, 193, 1047-1061.
- Geinisman, Y. Loss of axon terminals containing neuronal somata in the dentate gyrus of old rats. Brain Research, 1981, 212, 136-139.
- Gerfen, C.R., Steines, W.A., Arbuthnott, G.W., & Fibiger, H.C. Crossed connections of the substantia nigra in the rat. Journal of Comparative Neurology, 1982, 207, 283
- Geyer, G., Schmidt, H.P., & Biedermann, M. Horseradish peroxidase as a label of injured cells. Histochemical Journal, 1979, 11, 337-344.
- Girden, E., Mettler, F.A., Finch, G., & Culler, E. Conditioned responses in a decorticate dog to acoustic, thermal and tactile stimulation. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 1936, 21, 367-385.
- Glick, S.D., Jerussi, T.P., & Fleisher, L.N. Turning in circles: The neuropharmacology of rotation. Life Sciences, 1976, 18, 889-896.
- Glick, S.D., Jerussi, T.B., & Zimmerberg, B. Behavioral and neuropharmacological correlates of nigrostriatal asymmetry in rats. In S. Harnad, W. Doty, L. Goldstein, J. Jaynes, & G. Krauthammer (Eds.), Lateralization in the nervous system. New York: Academic Press, 1977.
- Globus, A., Rosenzweig, M.R., Bennett, E.L., & Diamond, M.C. Effects of differential experience on dendritic spine counts in rat cerebral cortex. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 1973, 82, 175-181.
- Goldberger, M.E. Locomotor recovery after unilateral hindlimb deafferentiation in cats. Brain Research, 1977, 123, 59-74.
- Goldman, P.S. Neuronal plasticity in primate telencephalon: anomalous projections induced by prenatal removal of frontal cortex. Science, 1978, 202, 768-770.
- Goldman, P.S. Contralateral projections to the dorsal thalamus from frontal association cortex in the rhesus monkey. Brain Research, 1979, 166, 166-171.

- Goldschmidt, R.B., & Steward, O. Time course of increases in retrograde labeling and increases in cell size of entorhinal cortex neurons sprouting in response to unilateral entorhinal lesions. Journal of Comparative Neurology, 1980, 189, 359-379.
- Greenough, W.T., Juraska, J.M., & Volkmar, F.R. Maze training effects on dendritic branching in occipital cortex of adult rats. Behavioral and Neural Biology, 1979, 26, 287-297.
- Greenough, W.T., & Volkmar, F.R. Patterns of dendritic branching in occipital cortex of rats reared in complex environments. Experimental Neurology, 1973, 41, 371-378.
- Guth, L. Axonal regeneration and functional plasticity in the central nervous system. Experimental Neurology, 1974, 45, 606-654.
- Halperin, J.J., & LaVail, J.H. A study of the dynamics of retrograde transport and accumulation of horseradish peroxidase in injured neurons. Brain Research, 1975, 100, 253-269.
- Hebb, D.O. The organization of behavior. New York: Wiley, 1949.
- Hicks, S.P., & D'Amato, C.J. Motor-sensory and visual behavior after hemispherectomy in newborn and mature rats. Experimental Neurology, 1970, 29, 416-438.
- Hull, C.D., Levine, M.S., Buchwald, N.A., Heller, A., & Browning, R.A. The spontaneous firing pattern of forebrain neurons. I. The effect of dopamine and non-dopamine depleting lesions on caudate unit firing patterns. Brain Research, 1974, 73, 241-262.
- Huston, J.P., & Borbély, A.A. Operant conditioning in forebrain ablated rats by use of rewarding hypothalamic stimulation and effects of amphetamine. Physiology and Behavior, 1974, 12, 433-448.
- Huston, J.P., Ornstein, K., & Lehner, R. Self-stimulation in the hypothalamus after ipsilateral disconnection from the brainstem and removal of the telencephalon. Neuroscience Letters, 1978, Suppl. 1, S55.
- Huston, J.P., Pritzel, M., & Buscher, W. Hypothalamic self-stimulation in rats with one hemisphere isolated anterior to the midbrain and the other hemisphere devoid of telencephalon. Society for Neuroscience Abstracts, 1981, 7, 650 (No. 214.1S).

- Innocenti, G.M. The development of interhemispheric connections. Trends in Neuroscience, 1981, 4, 142-144.
- Innocenti, G.M., & Caminiti, R. Postnatal shaping of callosal connections from sensory areas. Experimental Brain Research, 1980, 38, 381-394.
- Innocenti, G.M., Fiore, L., & Caminiti, R. Exuberant projections into the corpus callosum of the visual cortex of newborn cats. Neuroscience Letters, 1977, 4, 237-242.
- Isaacson, R.L., & Pribram, K.H. (Eds.), The hippocampus. Vol. 1: Structure and development. New York: Plenum Press, 1975.
- Ivy, G.O., Akers, R.M., & Killackey, H.P. Differential distribution of callosal projection neurons in the neonatal and adult rat. Brain Research, 1979, 173, 532-537.
- Iwamoto, E.T., Loh, H.H., & Way, E.L. Circling behavior in rats with 6-hydroxydopamine or electrolytic nigral lesions. European Journal of Pharmacology, 1976, 37, 339-356.
- Jacobson, M. Neuronal plasticity: Concept in pursuit of cellular mechanisms. In D.G. Stein, J.J. Rosen, & N. Butters (Eds.), Plasticity and recovery of function in the central nervous system. New York: Academic Press, 1974.
- Juraska, J.M., Greenough, W.T., Elliot, C., Mack, K.J., & Berkowitz, R. Plasticity in the adult rat visual cortex: An examination of several cell populations after differential rearing. Behavioral and Neural Biology, 1980, 29, 157-167.
- Kalil, K., & Schneider, G.E. Abnormal synaptic connections of the optic tract in the thalamus after mid-brain lesions in the newborn hamster. Brain Research, 1975, 100, 690-698.
- Kalil, K., & Reh, T. Regrowth of severed axons in the central nervous system: establishment of normal connections. Science, 1979, 205, 1158-1161.
- Karplus, J.P., & Kreidl, A. Über Totalexstirpation einer der beiden Großhirnhemisphären an Affen (Macacus rhesus). Archiv für Anatomie und Physiologie, 1914, 38, 155-213.

- Kehr, W., Carlsson, A., & Lindquist, M. Biochemical aspects of dopamine agonists. In D.B. Calne, T.N. Chase, & A. Barbeau (Eds.), Advances in Neurology (Vol. 9). New York: Raven Press, 1975.
- Kellogg, W.N., & Bashore, W.D. The influence of hemidecortication upon bilateral avoidance conditioning in dogs. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 1950, 43, 49-62.
- Kennard, M.A., & Ectors, L. Forced circling in monkeys following lesions of the frontal lobes. Journal of Neurophysiology, 1938, 1, 45-54.
- Kerr, F.W.L. Structural and functional evidence of plasticity in the central nervous system. Experimental Neurology, 1975, 48, 16-31.
- König, J.F.R., & Klippel, R.A. The rat brain. A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. New York: Krieger, 1963.
- Künzle, H. An autoradiographic analysis of the efferent connections from premotor and adjacent prefrontal regions (areas 6 and 9) in Macaca fascicularis. Brain, Behavior and Evolution, 1978, 15, 185-234.
- Kuypers, H.G.J.M., Bentivoglio, M., Catsman-Berrevoets, C.E., & Bharos, A.T. Double retrograde neuronal labeling through different axonal collaterals, using two fluorescent tracers with the same excitation wavelength which label different features of the cell. Experimental Brain Research, 1980, 40, 383-392.
- Lanoir, J., & Schlag, J. Le thalamus du chat et du singe données anatomiques, hodologiques et fonctionnelles. Journal de Physiologie, 1976, 72 (Suppl.), 1-170.
- Lashley, K.S. Thalamo-cortical connections of the rat's brain. Journal of Comparative Neurology, 1941, 75, 67-122.
- Laurberg, S. Commissural and intrinsic connections of the rat hippocampus. Journal of Comparative Neurology, 1979, 184, 685-708.
- Laurence, S., & Stein, D.G. Recovery after brain damage and the concept of localization of function. In S. Finger (Ed.), Recovery from brain damage. New York: Plenum Press, 1978.

- Lebedinskaya, S.J., & Rosenthal, J.S. Reactions of a dog after removal of the cerebral hemispheres. Brain, 1935, 58, 412-419.
- Leviell, V., Chesselet, M.F., Glowinsky, J., & Chéramy, A. Involvement of the thalamus in the asymmetric effects of unilateral sensory stimuli on the two nigro-striatal dopaminergic pathways in the cat. Brain Research, 1981, 223, 257-272.
- Levine, M.S., Hull, C.D., Buchwald, N.A., & Villablanca, J. The spontaneous firing patterns of forebrain neurons. II. Effects of unilateral caudate nuclear ablation. Brain Research, 1974, 78, 411-424.
- Levitt, P., & Moore, R.Y. Organization of brainstem noradrenaline hyperinnervation following 6-hydroxydopamine treatment in rat. Anatomy and Embryology, 1980, 158, 48-61.
- Lund, R.D. Development and plasticity of the brain. New York: Oxford Univ. Press, 1978.
- Lynch, G. Extrinsic influences on the development of afferent topographies in mammalian brain. In F.O. Schmitt, & F.G. Worden (Eds.), The neurosciences: Fourth study program. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1979.
- Lynch, G., Deadwyler, S., & Cotman, C. Postlesion axonal growth produces permanent functional connections. Science, 1973, 180, 1364-1366.
- Markowitsch, H.J., Pritzel, M., & Petrović-Minić, B. Prefrontal cortex of the cat: Paucity of afferent projections from the parietal cortex. Experimental Brain Research, 1980, 39, 105-112.
- Marshall, J.F., Berrios, N., & Sawyer, S. Neostriatal dopamine and sensory inattention. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 1980, 94, 833-846.
- Marshall, J.F., & Gotthelf, T. Sensory inattention in rats with 6-hydroxydopamine-induced degeneration of ascending dopaminergic neurons: apomorphine-induced reversal of deficits. Experimental Neurology, 1979, 65, 398-411.
- Marshall, J.F., Levitan, D., & Stricker, E.M. Activation-induced restoration of sensori-motor functions in rats with dopamine-depletion brain lesions. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 1976, 90, 536-546.

- Marshall, J.F., & Richardson, J.S. Nigrostriatal bundle damage and the lateral hypothalamic syndrome. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 1974, 87, 808-830.
- Marshall, J.F., & Teitelbaum, P. Further analysis of sensory inattention following lateral hypothalamic damage in rats. Journal of Comparative and Physiology, 1974, 86, 375-395.
- McGeer, E.G., Olney, J.W., & McGeer, P.L. (Eds.), Kainic acid as a tool in neurobiology. New York: Raven Press, 1978.
- McWilliams, R., & Lynch, G. Terminal proliferation in the partially deafferented dentate gyrus: Time course for the appearance and removal of degeneration and replacement of lost terminals. Journal of Comparative Neurology, 1979, 187, 191-198.
- Mensah, P., & Deadwyler, S. The caudate nucleus of the rat: cell types and demonstration of a commissural system. Journal of Anatomy, 1974, 117, 281-293.
- Merrill, E.G., & Wall, P.D. Factors forming the edge of a receptive field: The presence of relatively ineffective afferent terminals. Journal of Physiology, 1972, 226, 825-846.
- Mesulam, M.-M. The blue reaction product in horseradish peroxidase neurohistochemistry: incubation parameters and visibility. Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 1976, 24, 1273-1280.
- Mesulam, M.-M. Tetramethyl benzidine for horseradish peroxidase neurohistochemistry: a non-carcinogenic blue reaction product with superior sensitivity for visualizing neural afferents and efferents. Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 1978, 26, 106-107.
- Mesulam, M.-M. Tracing neural connections with horseradish peroxidase. New York: Wiley, 1982.
- Mesulam, M.-M., & Rosene, D.L. Sensitivity in horseradish peroxidase neurohistochemistry: a comparative and quantitative analysis of nine methods. Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 1979, 27, 763-773.
- Mettler, F. Extensive unilateral cerebral removals in the primate: Physiological effects and resultant degeneration. Journal of Comparative Neurology, 1943, 79, 185-245.

- Millar, J., Basbaum, J., & Wall, P.D. Restructuring of a somatotopic map and appearance of abnormal neuronal activity in the gracile nucleus after partial deafferentiation. Experimental Neurology, 1976, 50, 658-672.
- Millhouse, O.E. A Golgi study of the descending medial forebrain bundle. Brain Research, 1969, 15, 341-363.
- Moore, J.W., Yeo, C.H., Oakley, D.A., & Russell, I.S. Conditioned inhibition of the nictating membrane response in decorticate rabbits. Behavioural Brain Research, 1980, 1, 397-409.
- Moore, R.Y., Björklund, A., & Stenevi, V. Growth and plasticity of adrenergic neurons. In F.O. Schmitt, & F.G. Worden (Eds.), The neurosciences: Third study program. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1974.
- Morgan, S., Pritzel, M., Sabel, B., & Huston, J.P. Sensorimotor deprivation prevents neuronal changes induced by unilateral substantia nigra lesions. Paper presented at the Third Meeting of Belgian, Dutch and German Physiological Psychologists, Düsseldorf, May, 28th, 1982.
- Mori, J., Hori, N., & Katsuda, N. A new method for application of horseradish peroxidase into a restricted area of the brain. Brain Research Bulletin, 1981, 6, 19-22.
- Mountcastle, V.B., & Poggio, G.F. Structural organization and general physiology of thalamotelencephalic systems. In V.B. Mountcastle (Ed.), Medical physiology (Vol. 1). St. Louis, Miss.: C.V. Mosby, 1974.
- Müller, C., Huston, J.P., & Pritzel, M. Lateral hypothalamic self-stimulation in the guinea pig after commissurectomy and unilateral removal of the telencephalon. Experimental Neurology, 1981, 74, 458-469.
- Mufson, E.J., & Stein, D.G. Degeneration in the spinal cord of old rats. Experimental Neurology, 1980, 70, 179-186.
- Murray, J.G., & Thompson, J.W. The occurrence and function of collateral sprouting in the sympathetic nervous system of the cat. Journal of Physiology, 1977, 135, 133-162.
- Nakamura, Y., Mizuno, N., Konishi, A., & Sato, M. Synaptic reorganization of the red nucleus after chronic deafferentiation from cerebellorubral fibers: an electron microscope study in the cat. Brain Research, 1974, 82, 298-301.

- Nauta, W.J.H., & Domesick, V.B. The anatomy of the extrapyramidal system. In K. Fuxe, & D.B. Calne (Eds.), Dopaminergic Ergot derivatives and motor functions. Oxford: Pergamon Press, 1979.
- Nauta, W.J.H., & Ebbersson, S.O.E. (Eds.), Contemporary research methods in neuroanatomy. Berlin: Springer, 1970.
- Neumann, S., Pritzel, M., & Huston, J.P. Plasticity of cortico-thalamic projections and functional recovery in the unilateral detelencephalized infant rat. Behavioural Brain Research, 1982, 4, 377-388.
- Nieoullon, A., Cheramy, A., & Glowinsky, J. Interdependence of the nigrostriatal dopaminergic systems of the two sides of the brain in the cat. Science, 1977, 198, 416-418.
- Nieoullon, A., Cheramy, A., & Glowinsky, J. Release of dopamine in both caudate nuclei and both substantia nigrae in response to unilateral stimulation of cerebellar nuclei in the rat. Brain Research, 1978, 148, 143-152.
- Oakley, D.A. Instrumental learning in neocorticate rabbits. Nature (New Biol.), 1971, 233, 185-187.
- Oakley, D.A. Learning with food reward and shock avoidance in neocorticate rats. Experimental Neurology, 1979, 63, 627-642.
- Oakley, D.A. Performance of decorticated rats in a two-choice visual discrimination apparatus. Behavioural Brain Research, 1981, 3, 55-69.
- Oakley, D.A., & Russell, I.S. Neocortical lesions and Pavlovian conditioning. Physiology and Behavior, 1972, 8, 915-926.
- Oakley, D.A., & Russell, I.S. Differential and reversal conditioning in cortically neocorticate rabbits. Physiology and Behavior, 1974, 13, 221-230.
- Oakley, D.A., & Russell, I.S. Role of cortex in Pavlovian discrimination learning. Physiology and Behavior, 1975, 15, 315-321.
- Oakley, D.A., & Russell, I.S. Subcortical nature of Pavlovian differentiation in the rabbit. Physiology and Behavior, 1976, 17, 947-954.
- Oka, A., & Adams, R.N. Hemispheric asymmetry of norepinephrine distribution in rat thalamus. Brain Research, 1980, 188, 269-272.

- O'Leary, D.D.M., Fricke, R.A., Stanfield, B.B., & Cowan, W. Changes in the associational afferents to the dentate gyrus in the absence of its commissural input. Anatomy and Embryology, 1979, 156, 283-299.
- Olsson, Y., & Malmgren, L.T. Axonal uptake of horseradish peroxidase isoenzymes during Wallerian degeneration. Neuroscience Letters, 1980, 20, 135-140.
- Papadopoulos, G., & Huston, J.P. Contralateral turning after unilateral electrolytic lesion of substantia nigra in thalamic rats. Neuroscience Letters, 1979, 13, 63-67.
- Papadopoulos, G., & Huston, J.P. Removal of the telencephalon spares turning induced by injections of Gaba-antagonists into the substantia nigra. Behavioural Brain Research, 1980, 1, 25-38.
- Papez, J.W. Thalamic connections in a hemidecorticate dog. Journal of Comparative Neurology, 1938, 69, 103-120.
- Peacock, J.H., & Combs, C.M. Retrograde cell degeneration in adult cats after hemidecortication. Journal of Comparative Neurology, 1965, 125, 329-336.
- Poltyrev, S.S., & Zeliony, G.P. Großhirnrinde und Assoziationsfunktionen. Zeitschrift für Biologie, 1930, 20, 157.
- Prendergast, J., & Stelzner, D.J. Increases in collateral growth rostral to a thoracic hemisection in neonatal and weanling rats. Journal of Comparative Neurology, 1976, 166, 145-162.
- Pritzel, M. Unveröffentlichte Beobachtungen, 1982.
- Pritzel, M., & Huston, J.P. Unilateral ablation of telencephalon induces appearance of contralateral cortical and subcortical projections to thalamic nuclei. Behavioural Brain Research, 1981, 3, 43-54. (a)
- Pritzel, M., & Huston, J.P. Neural and behavioral plasticity: crossed nigro-thalamic projections following unilateral substantia nigra lesions. Behavioural Brain Research, 1981, 3, 393-399. (b)

- Pritzel, M., Huston, J.P., & Sarter, M. Lesion induced revelation of contralateral projections from the substantia nigra to thalamus and caudate nucleus. Neuroscience Letters, 1981, Suppl. 7, S295. (a)
- Pritzel, M., Huston, J.P., & Buscher, W. Hypothalamic self-stimulation in rats with one hemisphere isolated anterior to the midbrain and the other hemisphere devoid of the telencephalon. Zur Veröffentlichung eingereicht, 1982. (a)
- Pritzel, M., Huston, J.P., & Sarter, M. Temporal relationship between behavioral and neuronal reorganization after unilateral substantia nigra lesions: Alterations in interhemispheric nigro-caudate projections. In Vorbereitung, 1982. (b)
- Pritzel, M., Joosten, M., Fix, J., Mutawi, H., & Huston, J.P. One-trial passive avoidance learning in thalamic rats. Society for Neuroscience Abstracts, 1981, 7, 647. (b)
- Pritzel, M., & Markowitsch, H.J. Organization of cortical afferents to the prefrontal cortex of the bush baby (*Galago senegalensis*). Brain, Behavior and Evolution, 1982, 20, 43-56.
- Pycok, C.J. Turning behavior in animals. Neuroscience, 1980, 5, 461-514.
- Rabinovitch, M.S., & Rosvold, H.E. A closed-field intelligence test for rats. Canadian Journal of Psychology, 1951, 5, 122-128.
- Raisman, G. Neuronal plasticity in the septal nuclei of the adult rat. Brain Research, 1969, 14, 25-48. (a)
- Raisman, G. A comparison of the mode of termination of the hippocampal and hypothalamic afferents to the septal nuclei as revealed by electron microscopy of degeneration. Experimental Brain Research, 1969, 7, 317-343. (b)
- Raisman, G., & Field, P.M. A quantitative investigation of the development of collateral reinnervation after partial deafferentation of the septal nuclei. Brain Research, 1973, 50, 241-264.
- Rioch, D. McK. Studies on the diencephalon of carnivora. Part III. Certain myelinated fiber-connections of the diencephalon of the dog (*canis familiaris*), cat (*felis domestica*), and aviseae (*crossarchus obscurus*). Journal of Comparative Neurology, 1931, 53, 319-388.

- Rose, F.D., & Plotkin, H.C. Surgical hemidecortication and learning in the rat. Behavioral Biology, 1977, 19, 172-188.
- Rosenzweig, M.R. Environmental complexity, cerebral change and behavior. American Psychologist, 1966, 21, 321-332.
- Rothmann, H. Zusammenfassender Bericht über den Rothmannschen großhirnlosen Hund nach klinischer und anatomischer Untersuchung. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie, 1923, 87, 247-313.
- Royce, G.L. Cells of origin of subcortical afferents to the caudate nucleus: a horseradish peroxidase study in the cat. Brain Research, 1978, 153, 465-475.
- Sabel, B., Morgan, S., Pritzel, M., & Huston, J.P. Reorganisation of nigrothalamic projections and compensation of behavioral asymmetries following unilateral paralysis and unilateral sensory deprivation. Paper presented at the Meeting of the European Brain and Behaviour Society, Parma, 1982.
- Santini, M. (Ed.), Golgi centennial symposium proceedings. New York: Raven Press, 1975.
- Sarter, M., Pritzel, M., Morgan, S., & Huston, J.P. Interhemispheric nigro-caudate projections in the adult rat. Paper presented at the third meeting of Belgian, Dutch and German Physiological Psychologists, Düsseldorf, May, 28th, 1982.
- Scheff, S.W., Bernardo, L.S., & Cotman, C.W. Decline in reactive fiber growth in the dentate gyrus of aged rats compared to young adult rats following entorhinal cortex removal. Brain Research, 1980, 199, 21-38.
- Scheibel, M.E., & Scheibel, A.B. Anatomical basis of attention mechanisms in vertebrate brains. In G.C. Quarton, T. Melnechuk, & F.O. Schmitt (Eds.), The neurosciences: First study program. New York: Rockefeller Univ. Press, 1967.
- Schneider, G.E. Mechanisms of functional recovery following lesions of visual cortex or superior colliculus in neonate and adult hamsters. Brain, Behavior and Evolution, 1970, 3, 295-323.
- Schneider, G.E. Early lesions of superior colliculus: Factors affecting the formation of normal retinal projections. Brain, Behavior and Evolution, 1973, 8, 73-109.

- Schneider, G.E. Is it really better to have your brain lesion early? Neuropsychologia, 1979, 17, 557-583.
- Schwarcz, R., Fuxe, K., Agnati, L.F., Hökfelt, T., & Coyle, J.T. Rotational behavior in rats with unilateral striatal kainic acid lesions: a behavioral model for studies on intact dopamine receptors. Brain Research, 1979, 170, 485-495.
- Schwob, J.E., Fuller, T., Price, J.L., & Olney, J.W. Widespread patterns of neuronal damage following systemic or intracerebral injections of kainic acid: a histological study. Neuroscience, 1980, 5, 991-1014.
- Sharpless, S. Isolated and deafferented neurons: disuse supersensitivity. In H.H. Jasper, A.A. Ward, & A. Pope (Eds.), Basic mechanisms of the epilepsies. Boston: Little, & Brown, 1970.
- Sharpless, S. Disuse supersensitivity. In A.H. Riesen (Ed.), The developmental neuropsychology of sensory deprivation. New York: Academic Press, 1975.
- Siegel, A., Fukushima, T., Meibach, R., Burke, L., Edinger, H., & Weiner, S. The origin of the afferent supply to the mediodorsal thalamic nucleus: enhancement of HRP transport by selective lesions. Brain Research, 1977, 135, 11-23.
- Singer, M., & Schädé, J.P. (Eds.), Progress in brain research, Vol. 14: Degeneration patterns in the nervous system. Amsterdam: Elsevier, 1965.
- So, K.F. Development of abnormal recrossing after superior colliculus lesions in newborn Syrian hamsters. Journal of Comparative Neurology, 1979, 186, 24-58.
- So, K.F., & Schneider, G.E. Abnormal recrossing of retinotectal projections after early lesions in Syrian hamsters: age related effects. Brain Research, 1978, 147, 277-295.
- Sotelo, C., & Palay, S.L. Altered axons and axon terminals in the lateral vestibular nucleus of the rat. Laboratory Investigation, 1971, 25, 653-672.
- Sotelo, C., Javoy, F., Agid, Y., & Glowinsky, J. Injection of 6-hydroxydopamine in the substantia nigra of the rat. I. Morphological study. Brain Research, 1973, 58, 269-290.
- Spinelli, D.N., Jensen, F.E., & Viana di Prisco, G. Early experience effect on dendritic branching in normally reared kittens. Experimental Neurology, 1980, 68, 1-11.

- Staunton, D.A., Wolfe, B.B., Groves, P.M., & Molinoff, P.B. Dopamine receptor changes following destruction of the nigrostriatal pathway: Lack of a relationship to rotational behavior. Brain Research, 1981, 211, 315-327.
- Stenevi, U., Björklund, A., & Moore, R.Y. Morphological plasticity of central adrenergic neurons. Brain, Behavior and Evolution, 1973, 8, 110-134.
- Steward, O. Trajectory of contralateral entorhinal axons which reinnervate fascia dentata of the rat following ipsilateral entorhinal lesions. Brain Research, 1980, 183, 277-289.
- Steward, O., Cotman, C.W., & Lynch, G.S. Re-establishment of electrophysiologically functional entorhinal cortical input to the dentate gyrus deafferented by ipsilateral entorhinal lesions: Innervation by contralateral entorhinal cortex. Experimental Brain Research, 1973, 18, 396-414.
- Steward, O., & Vinsant, J.L. Identification of the cells of origin of a central pathway which sprouts following lesions in the mature brain. Brain Research, 1978, 47, 223-243.
- Szabo, J. Organization of the ascending striatal afferents in monkeys. Journal of Comparative Neurology, 1980, 189, 307-321.
- Thoenen, H., & Kreutzberg, G.W. (Eds.), The role of fast transport in the nervous system. Neuroscience Research Program Bulletin, 1981, 20.
- Thompson, V.E., & Bucy, P.C. Learning after cerebral hemidecortication in monkeys. Physiology and Behavior, 1969, 4, 455-459.
- Tsukahara, N., & Fujito, Y. Physiological evidence of formation of new synapses from cerebrum in the red nucleus neurons following cross-union of forelimb nerves. Brain Research, 1976, 106, 184-188.
- Tsukahara, N., Fujito, Y., Oda, Y., & Maeda, J. Formation of functional synapses in the adult red nucleus from the cerebrum following cross-innervation of forelimb flexor and extensor nerves. I. Appearance of new synaptic potentials. Experimental Brain Research, 1982, 45, 1-12.
- Ungerstedt, U. Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigrostriatal dopamine system. Acta Physiologica Scandinavica, 1971, 82(Suppl. 367), 69-93. (a)

- Ungerstedt, U. Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. Acta Physiologica Scandinavica, 1971, 82 (Suppl. 367), 1-48. (b)
- Ungerstedt, U. Adipsia and aphagia after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. Acta Physiologica Scandinavica, 1971, 82 (Suppl. 367), 95-122. (c)
- Ungerstedt, U., Ljungberg, T., Hoffer, B., & Siggins, G. Dopaminergic supersensitivity in the striatum. In D.B. Calne, T.M. Chase, & A. Barbeau (Eds.), Advances in Neurology. (Vol. 9). New York: Raven Press, 1975.
- Uylings, H.B.M., Kuypers, H.G.J.M., Diamond, M.C., & Veltman, W.A.M. Effects of differential environments on plasticity of dendrites of cortical pyramidal neurons in adult rats. Experimental Neurology, 1978, 62, 658-677.
- Van der Kooy, D., Coscina, D.V., & Hattori, T. Is there a non-dopaminergic nigro-striatal pathway? Neuroscience, 1981, 3, 345-357.
- Veraa, R.P., & Cardazo, J.N. Changes in size and shape of synaptic connections after visual training. An ultrastructural approach of synaptic plasticity. Brain Research, 1981, 218, 79-97.
- Vrensen, G., & Cardazo, J.N. Changes in size and shape of synaptic connections after visual training. An ultrastructural approach of synaptic plasticity. Brain Research, 1981, 218, 79-97.
- Vrensen, G., Cardazo, J.N., Müller, N., & Van der Want, J. The presynaptic grid: a new approach. Brain Research, 1980, 184, 23-40.
- Walker, A.E. The thalamus of the chimpanzee. II. Its nuclear structure, normal and following decortication. Journal of Comparative Neurology, 1938, 69, 487-507.
- Wall, P.D. The presence of ineffective synapses and the circumstances which unmask them. Philosophical Transactions of the Royal Society, London, B, 1977, 278, 361-372.
- Wall, P.D., & Egger, M.D. The plantar cushion reflex circuit: an oligosynaptic reflex. Journal of Physiology, 1971, 216, 483-501.

- Wenzel, B.M., Tschirge, R.D., & Taylor, J.L. Effects of early postnatal hemi-decortication on spatial discrimination in cats. Experimental Neurology, 1962, 6, 332-339.
- West, J.R., Deadwyler, S.A., Cotman, C.W., & Lynch, G.S. Time dependent changes in commissural field potentials in the dentate gyrus following lesions of the entorhinal cortex in adult rats. Brain Research, 1975, 97, 215-233.
- White, R.J., Schreiner, L.H., Hughes, R.A., MacCarty, C.S., & Grindley, J.H. Physiological consequences of total hemispherectomy in the monkey. Neurology, 1959, 9, 149-159.
- Wise, S.P., & Jones, E.G. Developmental studies of thalamo-cortical and commissural connections in the rat somatic sensory-cortex. Journal of Comparative Neurology, 1978, 178, 187-202.
- Wuerthele, S.M., Lovell, K.L., Jones, M.A., & Moore, K.E. A histological study of kainic acid-induced lesions in the rat brain. Brain Research, 1978, 149, 489-497.

